# EINE NEUE SYNTHESE VON ARISTOLOCHIASÄURE I

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
**MOLLY VARUGHESE**
aus Kerala/Indien

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0043

# EINE NEUE SYNTHESE
# VON
# ARISTOLOCHIASÄURE I

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

MOLLY VARUGHESE

aus Kerala/Indien

1983

UNIV.
LEIDEN
NBL.

| | |
|---|---|
| Tag der mündlichen Prüfung: | 22. Juli 1983 |
| Dekan | Prof. Dr. J. Strähle |
| 1. Berichterstatter | Prof. Dr. M. Hanack |
| 2. Berichterstatter | Prof. Dr. G. Häfelinger |

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen unter Anleitung von Prof. Dr. M. Hanack angefertigt, dem ich für die stete Aufmerksamkeit gegenüber meiner Arbeit danke.

Dem Angestellten des Instituts für Organische Chemie Herrn Dr. L. R. Subramanian danke ich herzlich für sein Interesse gegenüber meiner Arbeit. Meinen Kollegen Dr. W. Holweger und Dipl.-Chem. J. Koch bin ich für die Mithilfe bei der Übersetzung meiner Arbeit zu Dank verpflichtet.

Zu besonderem Dank für die Gewährung eines Zuschusses bin ich dem Ökumenischen Studienwerk, Bochum, verpflichtet.

Meinem Mann,

Suman und Aby

Abkürzungen

| | |
|---|---|
| AS | Aristolochiasäure |
| cm | Zentimeter |
| C | Celsius |
| CT | Charge - Transfer |
| DC | Dünnschicht |
| DMF | N,N-Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| g | Gramm |
| IR | Infrarot |
| l | Liter |
| LM | Lösungsmittel |
| ml | Milliliter |
| MS | Massenspektroskopie |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| Smp | Schmelzpunkt |
| t | tertiär |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TTFA | Thallium(III)trifluoracetat |
| UV | Ultraviolett |

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1. | Allgemeiner Teil ..... | 1 |
| 1.1 | Die Aristolochia-Pflanze ..... | 1 |
| 1.1.1 | Geschichte ..... | 1 |
| 1.1.2 | Die medizinische Wirkung der Aristolochiasäure (AS) ..... | 1 |
| 1.2 | Andere verwandte Verbindungen ..... | 3 |
| 1.3 | Strukturermittlung ..... | 4 |
| 1.4 | Überblick über die bekannten Darstellungsmethoden ..... | 5 |
| 1.4.1 | Synthese von Ring A des Stilbens 7 nach KUPCHAN, PAILER und ZENYAKU ..... | 9 |
| 1.4.2 | Synthese von Ring C des Stilbens 7 ..... | 12 |
| 1.4.2.1 | PAILERS Methode ..... | 12 |
| 1.4.2.2 | KUPCHANS Methode ..... | 14 |
| 1.4.2.3 | Methode von ZENYAKU et al. zur Synthese der Vorläufer von Ring C von AS ..... | 16 |
| 1.4.3 | Synthese von Stilben 7 und Cyclisierung zum Phenanthren ..... | 17 |
| 1.5 | Kurze Zusammenfassung ..... | 19 |
| 2. | Aufgabe der vorliegenden Arbeit ..... | 20 |
| 2.1 | Ansätze zur Lösung ..... | 20 |
| 3. | Ergebnisse ..... | 23 |
| 3.1 | Synthese des Stilbens 49 ..... | 24 |
| 3.1.1 | $^{1}$H-NMR-Spektrum des Stilbens 49 ..... | 24 |

Seite

3.2 Cyclisierung des Stilbens 49 zum Phenanthren 67 ..... 25
3.2.1 Die Pschorr-Reaktion ..... 26
3.2.2 Die elektrochemische Cyclisierung ..... 27
3.2.2.1 Allgemeines ..... 27
3.2.2.2 Elektrochemische Cyclisierung von Stilben 49 .. 28
3.2.3 Chemische Cyclisierung mit Oxidationsmitteln .. 29
3.2.3.1 Allgemeines ..... 29
3.2.3.2 Cyclisierung von Stilben 49 mit Vanadiumoxitrifluorid ..... 31
3.2.4 Photochemische Cyclisierung ..... 31
3.2.4.1 Allgemeines ..... 31
3.2.4.2 Cyclisierungen von iodsubstituierten Stilbenen.. 32
3.2.4.3 Mechanismus der Photocyclisierung von iodsubstituierten Stilbenen ..... 33
3.2.4.4 Mechanismus der Photocyclisierung von Stilbenen ohne Iodsubstituenten ..... 34
3.2.4.5 Photocyclisierung - Bedingungen ..... 36
3.2.4.6 Photocyclisierung des Stilbens 49 ..... 38
3.2.5 Trennung des Stilbens 49 vom cyclisierten Phenanthren 67 ..... 40
3.3 Darstellung von Aristolochiasäure I aus dem Phenanthrenbromid 67 ..... 43
3.3.1 Direkte Überführung des Phenanthrenbromids 67 in die Carbonsäure 69 ..... 43
3.3.2 Überführung des Phenanthrenbromids 67 in das Phenanthrennitril 68 ..... 44

Seite

3.3.3 Hydrolyse des Phenanthrennitrils 68 zu der Säure 69 ..... 44

3.3.4 Nitrierung von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-phenanthrensäure (69) zu Aristolochiasäure I .. 46

3.3.5 $^1$H-NMR-Spektren der Phenanthren-Derivate 67,68,69 und AS I ..... 48

4. Zusammenfassung ..... 50

5. Experimenteller Teil ..... 53

5.1 Vorbemerkungen ..... 53

5.2 Synthese der Ausgangsverbindungen ..... 55

5.2.1 6-Brompiperonal (45a) aus Piperonal (8) ..... 55

5.2.2 6-Brompiperonylalkohol (46) aus 6-Brompiperonal (45a) ..... 55

5.2.3 6-Brompiperonylbromid (10) aus 6-Brompiperonylalkohol (46) ..... 56

5.2.4 Piperonylalkohol (9) ..... 56

5.2.5 6-Brompiperonylbromid (10) aus Piperonylalkohol (9) ..... 56

5.2.6 Triphenylphosphoniumsalz (47) ..... 57

5.3 2-Brom-3,4-methylendioxy-2'-methoxystilben (49). 57

5.4 Versuche zur Cyclisierung des Stilbens mit $VOF_3$ 61

5.5 3,4-Methylendioxy-8-methoxyphenanthrenbromid (67) ..... 61

5.5.1 Rückgewinnung des Stilbens 49 ..... 62

5.6 Umwandlung von Phenanthrenbromid 67 in Phenanthrennitril 68 ..... 65

Seite

5.7 Hydrolyse des Phenanthrennitrils 68 zur Phenanthrensäure 69 ..... 68

6. Umwandlung der Phenanthrensäure 69 in Aristolochiasäure (1) ..... 70

LITERATURVERZEICHNIS ..... 75

# 1. Allgemeiner Teil

## 1.1 Die Aristolochia-Pflanze

### 1.1.1 Geschichte

Aristolochia clematis L. aus der Familie der Aristolochiaceae (Osterluzei) ist eine perennierende Pflanze des Mittelmeerraums. Sie wurde seit der Antike oft medizinisch genutzt. Zur Zeit wird die Pflanze hauptsächlich in den östlichen Ländern und in der russischen Volksmedizin gebraucht. In der Schweiz und in Deutschland schien die medizinische Bedeutung in Vergessenheit zu geraten. In den letzten Jahren ist das Interesse für diese "Wundermedizin" in den europäischen Ländern jedoch wieder angestiegen.
Die Forschungen über die medizinische Wirkung der Aristolochiaceae haben im 17. Jahrhundert begonnen. Es gibt etwa 180 bekannte Arten dieser Pflanzenfamilie.

### 1.1.2 Die medizinische Wirkung der Aristolochiasäure (AS)

Untersuchungen von MÖSE und LUCAS[1-3)] haben gezeigt, daß der Extrakt von Aristolochia-Wurzeln einen Anstieg der Phagozytoseaktivität von Leukozyten bewirkt. Spätere Untersuchungen wurden nicht mit dem Extrakt der Pflanze durchgeführt, sondern mit Aristolochiasäure I (vgl. Schema 1), die die Hauptmenge der in verschiedenen Aristolochiaarten vorkommenden Aristolochiasäuren darstellt.

Verschiedene Autoren haben beobachtet, daß AS bei zahlrei-

chen Krankheiten eingesetzt werden kann. Es wurde gezeigt, daß die Phagozytoseaktivität von Warm- und Kaltblütern in vitro und in vivo[1,4], insbesondere von menschlichen[5-7] Leukozyten ansteigt. Die Säure bewirkt einen signifikanten Anstieg der Clearencefunktion (Eliminierung von Fremdpartikeln und Bakterien) des reticuloendothelialen Systems (RES). Die Clearence-Rate wurde bei behandelten Tieren gegenüber unbehandelten Tieren verdoppelt.

Über den Wirkungsmechanismus von Aristolochiasäure ist nur wenig bekannt, weil der Angriff dieser Substanz in den Leukozyten oder in den Zellen des RES selber geschieht.

Die Lebensdauer von Tieren mit einer Pneumokokkeninfektion kann mit AS im Vergleich zu unbehandelten Tieren klar verlängert werden. Meerschweinchen, die mit Mycobacterium Tuberculosis infiziert wurden, zeigten nach Behandlung mit AS eine verlängerte Lebensdauer gegenüber den unbehandelten Tieren[8].

Es kann gezeigt werden, daß die Behandlung mit AS nur wirksam ist, wenn die infizierte Person oder das Tier mit einem Leukozytenabwehrmechanismus reagieren. Bei Virus- und Toxoplasmainfektionen werden keine beachtenswerten Effekte bei der Behandlung mit AS beobachtet.

Verwundete Tiere mit einer Staphylokokkus-aureus-Infektion wurden nach Behandlung mit AS rasch gesund unter gleichzeitigem Anstieg der Phagozytoseaktivität der Leukozyten[4].
Die klinische Erfahrung zeigt, daß AS in der Therapie bei resistent anhaltender Eiterung von Wunden[9], chronisch ent-

zündeten Verletzungen[10], Angina bei Kindern[11] und bei der allgemeinen chirurgischen Behandlung[12] wirksam ist.

Bei der Suche nach Tumorinhibitoren aus pflanzlichen Quellen fanden KUPCHAN und DOSKOTCH[13] eine reproduzierbare Aktivität gegen das Adenocarcenoma-755-Test-System.
Aristolochiasäure wurde als Tumorinhibitor erkannt und in der Folge auch an Mäusen auf Carcinogenaktivität untersucht[14].

Alle medizinischen Untersuchungen an Aristolochiasäure sind in Übereinstimmung mit der Annahme, daß AS die natürlichen Abwehrmechanismen des Körpers anregt.

## 1.2 Andere verwandte Verbindungen

1964 untersuchte LUCAS[2] die Phagozytenwirkung von der Aristolochiasäure ähnlichen Produkten. Von diesen untersuchten Verbindungen (AS I, Lactam, Methylester von AS I, entsprechende Amine, decarboxylierte AS I und Phenanthrene) bewirkten nur AS I und in geringerem Maß ihr Methylester einen Anstieg der Leukozytenaktivität.

Es sind nur wenige Naturprodukte bekannt, die Nitrogruppen enthalten. Diese wenigen Stoffe wurden erst verhältnismäßig spät entdeckt. Die ersten und vielleicht bekanntesten Vertreter dieser Gruppe waren die Chloramphenicole, die 1949 voll charakterisiert wurden[14].

Kurz nach dieser Entdeckung wurden zwei Glykoside, Hiptagin und Karakin isoliert und als β-Nitropropionsäure charakterisiert[15]. Bei verschiedenen Vertretern von Aristolochiasäuren

wurde gefunden, daß sie Nitrophenanthrenderivate sind: AS I, AS II, AS III, AS IIIa, AS IV, AS IVa[16] (Schema 1).

## 1.3 Strukturermittlung

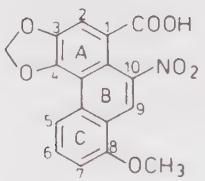
Die Strukturaufklärung der Aristolochiasäuren ist wesentlich PAILER und Mitarbeitern zu verdanken[17]. Alle natürlich vorkommenden Aristolochiasäuren haben folgende Strukturelemente:

1. Eine Carboxylgruppe in Position 1
2. Eine Methylendioxygruppe in Position 3 und 4
3. Eine Nitrogruppe in Position 10
4. Zusätzlich eine Hydroxy- und/oder Methoxygruppe in der Position 6 und/oder 8 des Phenanthrenrings.

Vier Hauptvertreter von Aristolochiasäure und ihren Estern sind dargestellt und strukturell aufgeklärt worden[18-26].

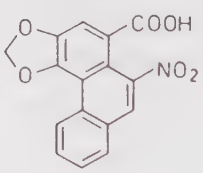
Schema 1

AS I



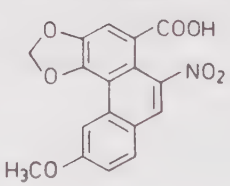

1

AS II



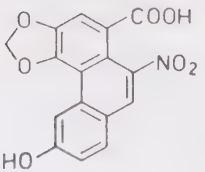

2

AS III



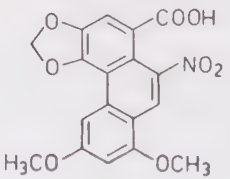

3

AS IIIa



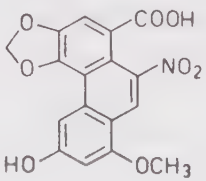

4

AS IV




5

AS IVa



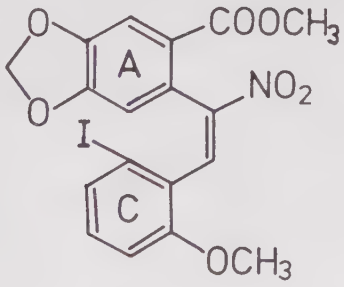

6

## 1.4 Überblick über die bekannten Darstellungsmethoden

Zusätzlich zu den zahlreichen spezifischen pharmazeutischen Wirkungen regte vor allem die tumorinhibierende Wirkung von AS die Suche nach einer Synthese an.

KUPCHAN und WORMSER[27] (1965) (Schema 2), PAILER und Mitarbeitern[22] (1967) (Schema 3), sowie ZENYAKU und Mitarbeitern[28] (1978) (Schema 8) gelang die Synthese von AS I auf verschiedenen Wegen.

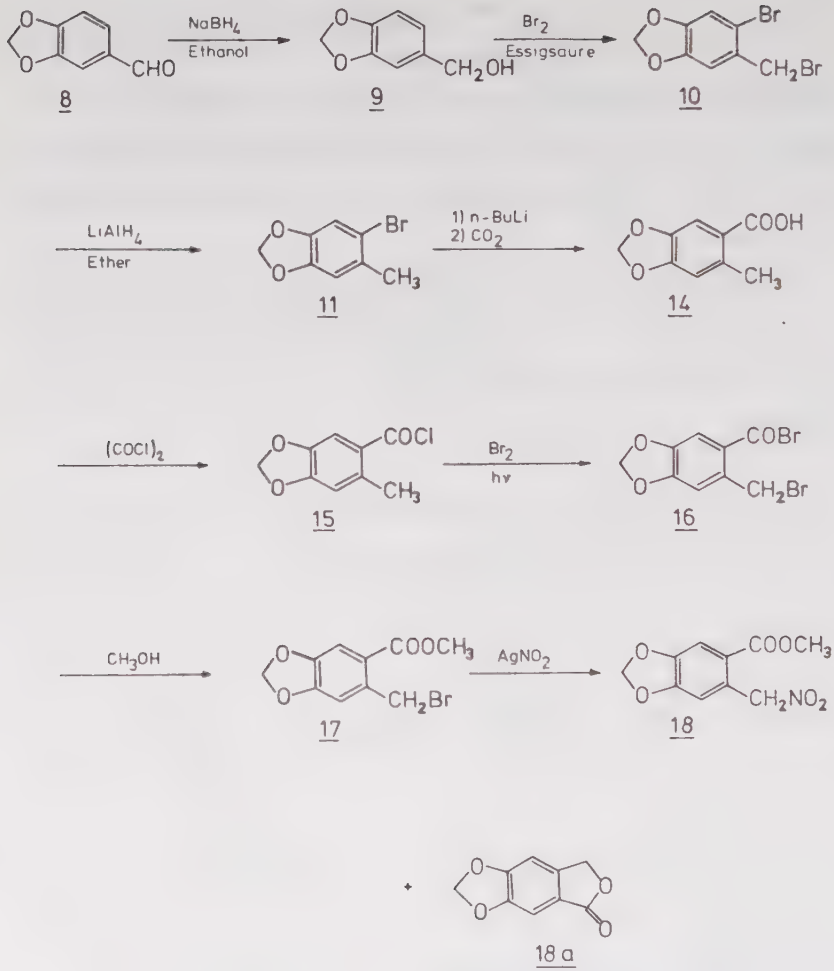
Ein Vergleich der drei genannten Synthesen zeigt, daß alle eine Cyclisierung von 2-Carbomethoxy-4,5-methylendioxy-2'-iod-4'-oder/6'-methoxy-α-nitro-cis-stilben (7) durch Bestrahlung beinhalten.

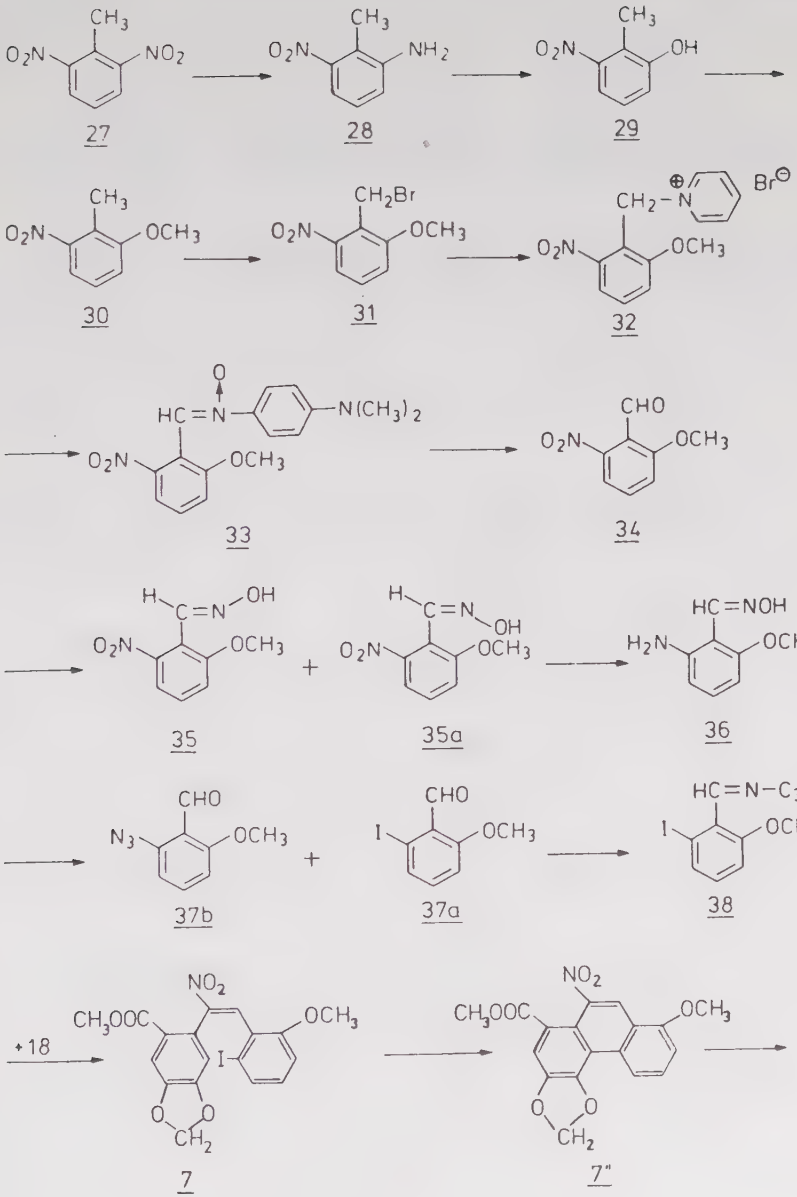



7

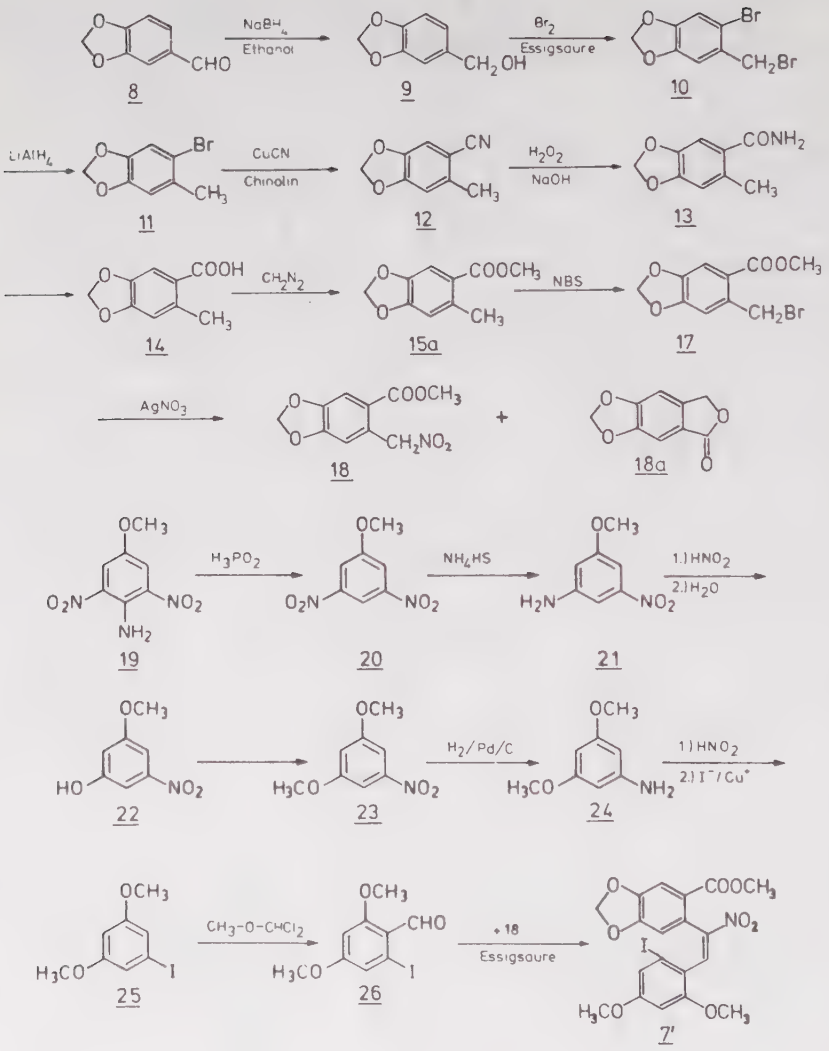
KUPCHAN und WORMSER[29] haben durch ihre Experimente bereits gezeigt, daß ein Iodsubstituent für die Cyclisierung notwendig ist. Ein Stilben mit allen für AS notwendigen Substituenten zu synthetisieren, ist auf einfachem Wege nicht möglich.

Schema 2 Synthese nach KUPCHAN




CH3
O2N
NO2
27
NH2
28
OH
29
OCH3
30
CH2Br
31
CH2-N
Br⊖
32
HC=N
N(CH3)2
33
CHO
34
H
C=N
OH
35
35a
HC=NOH
H2N
36
N3
37b
I
37a
HC=N-C3H7
38
+18
CH3OOC
7
7"

Schema 3 Synthese nach PAILER

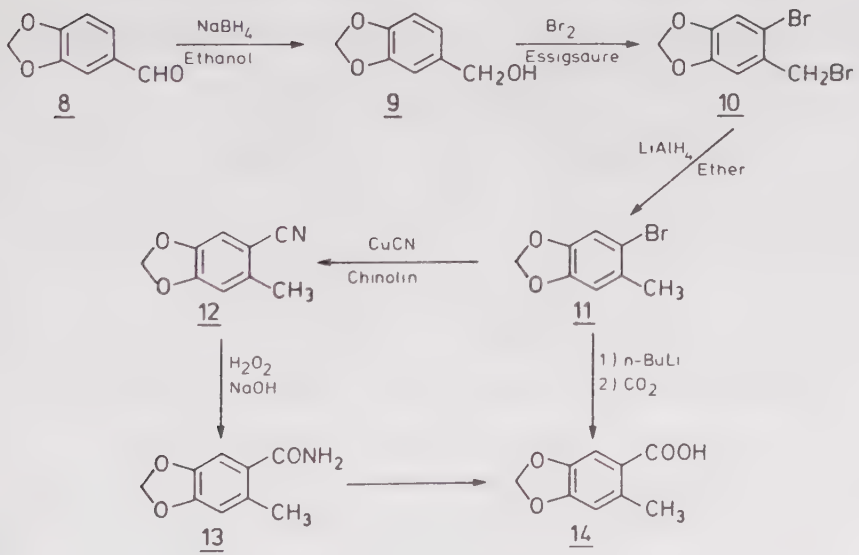


In allen drei obengenannten Synthesen werden zuerst Ring A und Ring C getrennt synthetisiert und dann zum Stilben verknüpft. Ring B bildet sich als Folge der Cyclisierung.

1.4.1 Synthese von Ring A des Stilbens 7 nach KUPCHAN, PAILER und ZENYAKU

Grundsätzlich ist die Synthese von Ring A des Stilbens 7 nach KUPCHAN und nach PAILER ähnlich (Schema 4)

Schema 4



KUPCHAN gelang die Synthese in sieben Stufen, PAILER in acht Stufen. Das Grundgerüst von Ring A wird ausgehend von Piperonal (8) erhalten.

Piperonal (8) wird mit Natriumborhydrid in quantitativer Ausbeute zu Piperonylalkohol (9) reduziert und dieser mit Brom in Essigsäure zu 2-Brompiperonylbromid (10) bromiert. Das Benzylbromid 10 wird mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem THF in 77 % Ausbeute zu 2-Brom-4,5-methylendioxytoluol (11) reduziert.

Nun gibt es grundsätzlich drei Möglichkeiten, das Brom im Bromtoluol 11 durch eine Carboxylgruppe zu ersetzen.

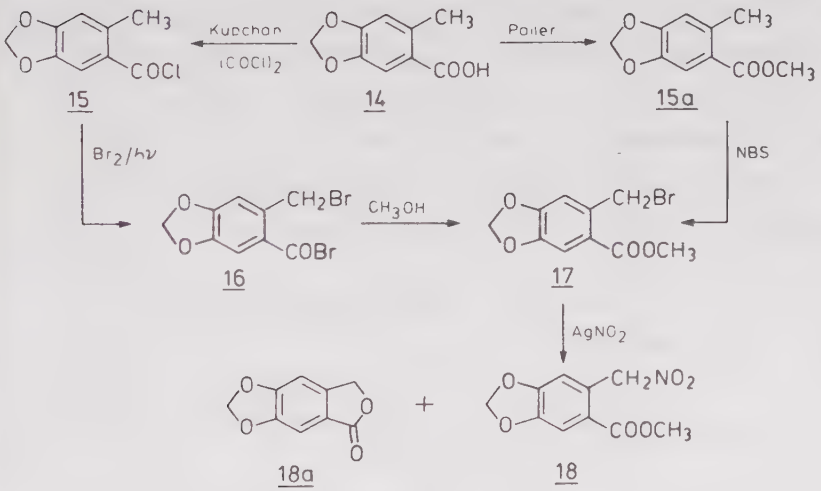
KUPCHAN wandelt es mit n-Butyllithium, gefolgt von einer Carboxylierungsreaktion mit $CO_2$ in 41 % Ausbeute in die entsprechende Säure 14 um.

Da 11 weder in Ether noch in THF eine Grignard-Reaktion eingeht, wendet PAILER die Methode der Umwandlung über ein Nitril an. Dabei wird das Bromtoluol 11 mit Kupfercyanid in Chinolin bei 210 $^{o}C$ zum Nitril 12 umgesetzt. Da das Nitril 12 eine hohe Stabilität besitzt, ist eine direkte Verseifung zur Säure in alkalischem oder saurem Medium ohne Zerstörung der Methylendioxygruppe nicht möglich. PAILER überführt deshalb das Nitril mit Wasserstoffperoxid und Natriumhydroxid zunächst in das Amid 13. Dieses läßt sich dann mit 20 % Schwefelsäure und Natriumperoxid in die Säure 14 überführen.

Ausgehend von der Säure 14 wählten KUPCHAN und PAILER verschiedene Wege, um 2-Carbomethoxypiperonylbromid (17) zu bekommen (Schema 5).

PAILER überführt die Säure 14 mit Diazomethan in den Ester 15a. Dieser wird dann mit NBS zur Brommethylverbindung 17 in der Seitenkette bromiert. Durch Umsetzung mit Silbernitrit oder Natriumnitrit nach KORNBLUM[30] gelingt der Austausch des aliphatisch gebundenen Halogens gegen eine Nitrogruppe.

Schema 5




Zusätzlich zur Nitromethylverbindung 18 wird auch das Methylendioxyphthalid 18a gebildet. 18 und 18a können über eine Aluminiumoxidsäule getrennt werden.

KUPCHAN überführt die Säure 14 nach einer anderen Methode in die Nitroverbindung 18. Zuerst wird die Säure mit Oxalyl-

chlorid in Benzol in das Säurechlorid 15 umgewandelt. 15 wird dann unter Bestrahlung mit einer 200-W-Wolframlampe mit Brom in $CCl_4$ zum Dihalogenid in der Seitenkette halogeniert. Die Verbindungen 15 und 16 werden nicht aus der Reaktionsmischung isoliert. Zusatz von wasserfreiem Methanol zu der gekühlten Reaktionsmischung ergibt den kristallinen Ester 17 in 46 % Gesamtausbeute. Der Ester 17 ergibt, wie bei PAILERS Methode bei der Behandlung mit Silbernitrit in wasserfreiem Ether zwei Produkte 18 und 18a. Diese werden durch Säulenchromatographie (Kieselgel) getrennt. Die Verbindung mit dem höheren $R_f$-Wert läßt sich über das IR-Spektrum als 18 identifizieren; die zweite Verbindung ist 4,5-Methylendioxyphthalid (18a).

Beide, KUPCHANS und PAILERS Verfahren, ergeben im letzten Schritt Schwierigkeiten durch die Bildung zweier Produkte, was die Ausbeute des Hauptproduktes stark erniedrigt.

ZENYAKU et al. stellten die Verbindung 18 nach einem japanischen Patent her[28].

### 1.4.2 Synthese von Ring C des Stilbens 7

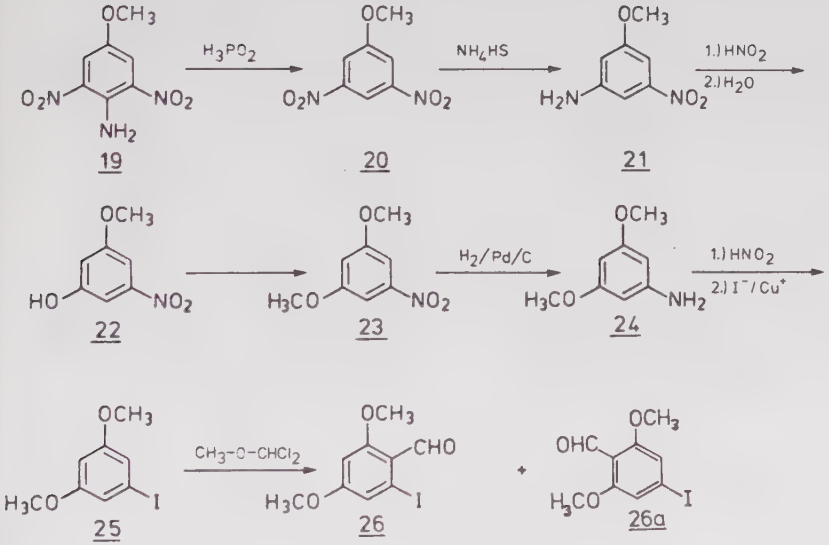
PAILER. KUPCHAN und ZENYAKU wählten verschiedene Wege zur Synthese des zweiten Teils des Stilbens 7.

#### 1.4.2.1 PAILERS Methode

Als Ausgangsverbindung wählte PAILER 3,5-Dinitro-4-aminoanisol (19) (Schema 6), das nach der Methode von KING und BEER[31] dargestellt werden kann. Desaminierung von 19 zu 20

gelingt in guter Ausbeute mit hypophosphoriger Säure. Die selektive Reduktion einer Nitrogruppe von 3,5-Dinitroanisol (20) zum entsprechenden Amin 21 wurde mit Ammoniumhydrogensulfid durchgeführt.

Schema 6




Das auf diesem Weg erhaltene Amin 21 wird diazotiert und zum Phenol 22 umgesetzt, das bei der Methylierung 5-Nitroresorcindimethylether (23) ergibt. 23 ist identisch mit der von OKESHOTT[32] dargestellten Verbindung. Die Nitrogruppe in 23 wird mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Tierkohle als

Katalysator in Essigsäure als Lösungsmittel zum Amin 24 hydriert. Die Aminogruppe in 24 wird über eine Sandmeyer-Reaktion gegen Iod ausgetauscht. 5-Iodresorcindimethylether (25) wird durch Säulenchromatographie von harzartigen Nebenprodukten gereinigt.

Nach der Methode von RIECHE und GROSS[33,34] wird mit asym. Dichlordimethylether eine Aldehydgruppe über eine Friedel-Crafts-Reaktion in Verbindung 25 eingeführt. Diese Methode liefert 36 % Ausbeute der Verbindung 26. Dabei entstehen zwei Isomere, nämlich 2-Iod-4,6-dimethoxybenzaldehyd (26) und 4-Iod-2,4-dimethoxybenzaldehyd (26a).

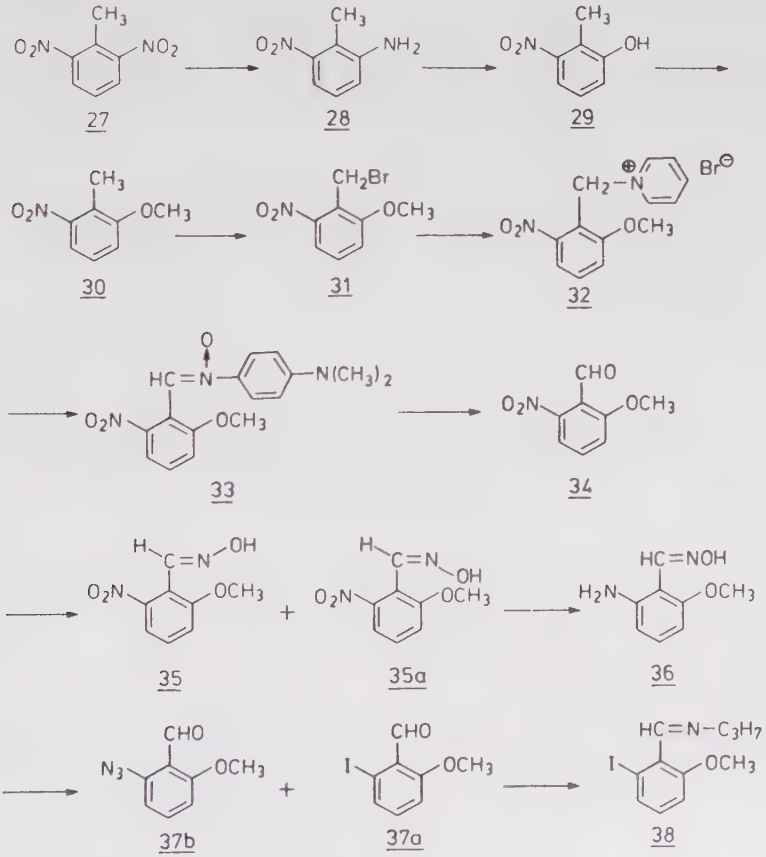
Die Gesamtausbeute dieser Synthese des zweiten Teils des Stilbens 7 ist mit nur 6 % ungeeignet für eine industrielle Produktion. Einige Schritte in dieser Synthese lassen sich jedoch vermeiden, weil in AS I nur eine Methoxygruppe auftritt. PAILER synthetisierte AS IV mit zwei Methoxygruppen.

1.4.2.2 KUPCHANS Methode

Die Synthese ist in Schema 7 dargestellt.
Das aus 2,6-Dinitrotoluol (27) leicht erhältliche 2-Nitro-6-methoxytoluol (30) läßt sich über eine Kröhnke-Reaktion[35] zum Nitroaldehyd 34 oxidieren. Die Reduktion der Nitrogruppe und die anschließende Umsetzung zum o-Iodaldehyd 37a wird nach der allgemeinen Methode von MAYER[36] durchgeführt. Es zeigt sich, daß es notwendig ist, die Aldehydgruppe wegen der extremen Säureempfindlichkeit des o-Aminobenzaldehyds durch Überführung in das Oxim 35 zu schützen. 2-Amino-6-methoxybenzald-

oxim (36) wird aus dem Gemisch der isomeren Nitrooxime durch Reduktion mit Eisen(II)hydroxid in 68 % Ausbeute erhalten. Der gewünschte o-Iodbenzaldehyd 37a entsteht in 40 % Ausbeute durch eine Sandmeyerreaktion und wird über das 2,4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert. Die Reaktionsmischung enthält noch ein anderes Produkt, das als 2-Azido-6-methoxybenzaldehyd (37b) identifizierbar ist. 37a wird zur Schiffschen Base 38 umgesetzt. Die Gesamtausbeute dieser Synthese liegt bei 5 %.

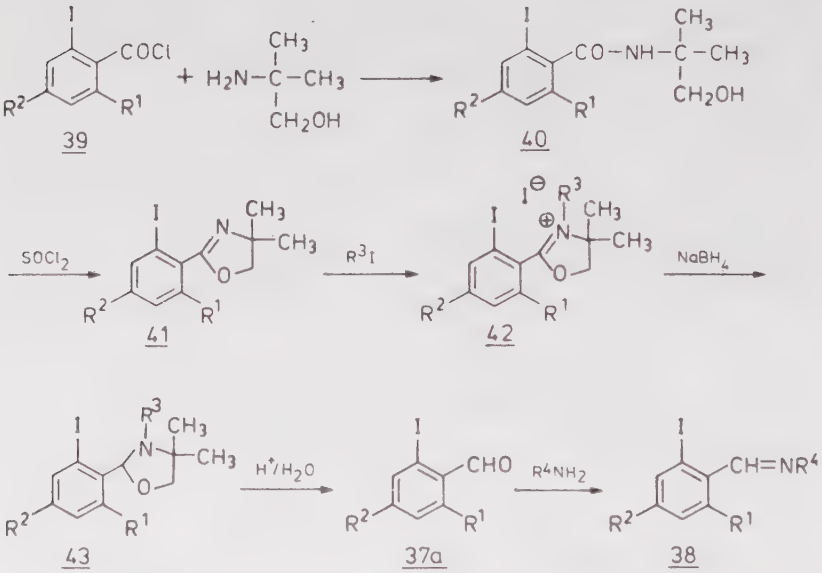
Schema 7



1.4.2.3 Methode von ZENYAKU et al. zur Synthese der Vorläufer von Ring C von AS

Um das Problem der geringen Ausbeute zu lösen und um eine in der Industrie durchführbare Synthese zu erreichen, schlagen ZENYAKU et al.[28] eine andere Synthesemethode für den Vorläufer von Ring C von AS vor (Schema 8).

Schema 8




$R^1$ = $OCH_3$
$R^2$ = H
$R^4$ = $C_3H_7$

Die Ausgangsverbindung, 2-Iod-6-methoxybenzoylchlorid, kann nach PAILER ausgehend von 1,3-Dinitrobenzol synthetisiert werden.

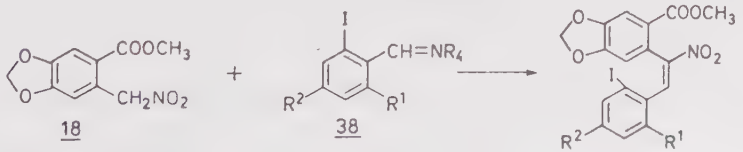
2-Iod-6-methoxybenzoylchlorid (39) ($R^1 = OCH_3$; $R^2 = H$) wird mit 2-Amino-2-methylpropanol zum N-(1,1-Dimethyl-2-hydroxyethyl)-2-iod-6-methoxybenzamid (40) umgesetzt. Dieses Produkt 40 wird mit Thionylchlorid zu 2-(2-Iod-6-methoxyphenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazolin (41) cyclisiert. Die Behandlung mit einem niedrigen Alkyliodid ergibt 3-Alkyl-2-(2-iod-6-methoxyphenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazoliniumchlorid (42). Diese Verbindung wird zum Oxazolidin 43 reduziert und dann mit einer Säure zu 37a hydrolysiert. 37a wird mit einem Alkylamin zu 38 umgesetzt, wobei $R^4$ eine Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.

Diese Synthesesequenz von ZENYAKU hat gewisse Vorteile. Es sind nur wenige Stufen, die ohne fortwährende Isolierung der Produkte nach jeder Stufe verlaufen. Wenn bei einer Stufe Reinigung erforderlich ist, kann sie auf einfache Art durch Umkristallisation erfolgen.

### 1.4.3 Synthese von Stilben 7 und Cyclisierung zum Phenanthren

Bei allen obengenannten Verfahren werden die Ringe A und C in Essigsäure zu 2-Carbomethoxy-2'-iod-6'-methoxy-α-nitro-cis-stilben (7) kondensiert (Schema 9).

Schema 9




$R^1 = OCH_3$
$R^2 = H$
$R^4 = C_3H_7$

Anschließend wird das Stilben 7 durch Bestrahlung zu 1-Carbomethoxy-8-methoxy-3,4-methylendioxy-10-nitrophenanthren (7"), d. h. den Methylester von AS I cyclisiert.

KUPCHAN und PAILER führen die Cyclisierung durch Bestrahlung in Cyclohexan durch. Während KUPCHAN bei Raumtemperatur bestrahlt, arbeitet PAILER bei 70 °C. In beiden Fällen wird das Produkt durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt.

ZENYAKU verbesserte die Cyclisierungsreaktion, indem er zeigte, daß anstelle von Cyclohexan jeder niedrige Alkohol wie Methanol, Ethanol, Propanol etc. benutzt werden kann. Ethanol scheint dabei am geeignetsten zu sein. Dies ist überraschend, weil in manchen Fällen gezeigt wurde[28], daß Alkohole als Lösungsmittel bei Cyclisierungen von Halogenstilbenen eine Dehalogenierung statt einer Cyclisierung auslösen.

ZENYAKU benutzt eine konzentrierte Lösung für die Cyclisierung. Im Vergleich zu den anderen Methoden verwendet er nur ein zwanzigstel der Lösungsmittelmenge, d. h. die Bestrahlung kann in einer vergleichsweise kleineren Apparatur durchgeführt werden. Vom Standpunkt der industriellen Produktion hat das verschiedene Vorteile:

a) Das einmal gebildete Cyclisierungsprodukt reagiert nicht weiter.

b) Nach der Reaktion ist eine Konzentrierung oder Kühlung der Lösung nicht notwendig, weil das Produkt in kristalliner Form ausfällt. Außerdem kann so die Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie umgangen werden.

## 1.5 Kurze Zusammenfassung

Die Synthese von Aristolochiasäure ist auf mehreren Wegen gelungen. Alle bisher bekannten Darstellungsmethoden beruhen auf der Darstellung und photochemischen Cyclisierung des Iodstilbens 7. Die Synthese von 2-Iodstilbenen ist sehr aufwendig und verläuft über vergleichsweise viele Zwischenstufen. Dadurch sinkt die Gesamtausbeute sehr stark. Oft sind umfangreiche Reinigungsmethoden erforderlich. Die Synthesemethoden von KUPCHAN, PAILER und ZENYAKU sind deshalb verbesserungswürdig.

## 2. Aufgabe der vorliegenden Arbeit

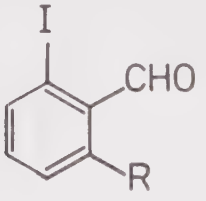
Wie in der Einleitung geschildert wurde, ist es bis jetzt nicht gelungen, eine einfache und gegebenenfalls industriell anwendbare Synthese für Aristolochiasäure I zu finden. Besonders die Synthese von KUPCHAN und Mitarbeitern zeichnet sich durch viele Reaktionsschritte aus.

In der vorliegenden Arbeit soll der Versuch unternommen werden, einen neuen, vereinfachten Syntheseweg für AS I zu entwickeln. Dabei soll die Gesamtzahl der Syntheseschritte vermindert und aufwendige Reinigungsschritte vermieden werden.

### 2.1 Ansätze zur Lösung

Die hohe Zahl an Synthesestufen der in der Literatur[22,27,28] beschriebenen Verfahren ist in erster Linie auf die Einführung von Iod in den aromatischen Kern des Stilbengerüstes zurückzuführen.

Die Synthese eines Iodstilbens über wenige Stufen wäre möglich, wenn o-Iodbenzaldehyd (44) gut zugänglich wäre.




44: R = H

37a: R = $OCH_3$

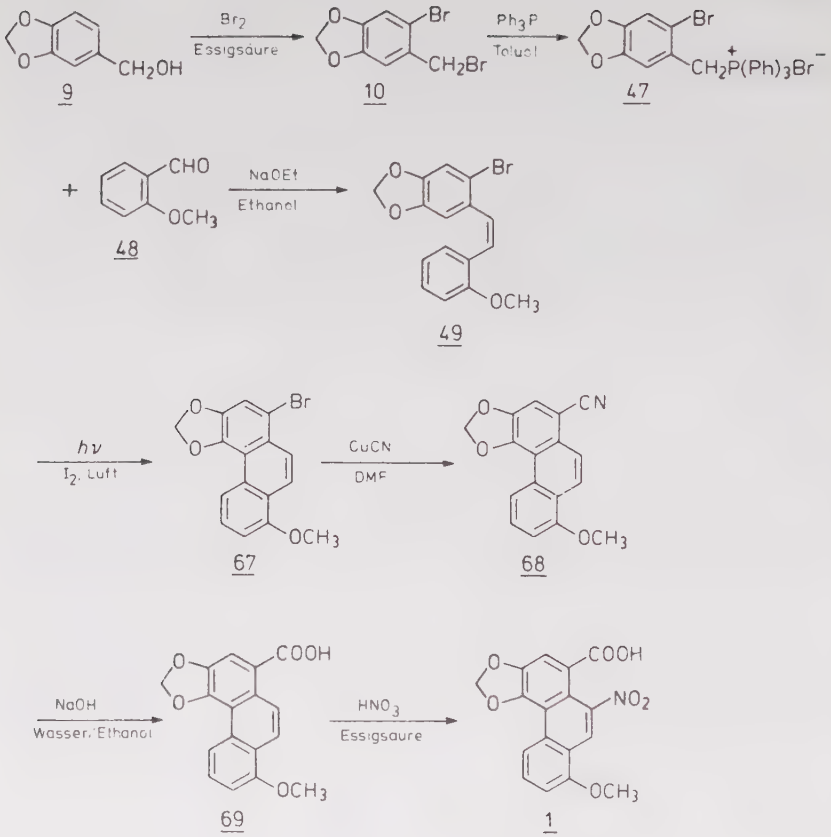
Der Syntheseweg zu 44 aus Anthranilsäure über o-Iodbenzoesäure läuft über mehrere Stufen mit einer sehr geringen Gesamtaus-

beute[37]. Deshalb sollte zunächst ein Syntheseweg für das Stilbenderivat 49 ohne Iod als Substituent entwickelt werden, wobei der in Schema 10 gezeigte Syntheseweg eingeschlagen werden sollte.

Es war daher zu prüfen:

- ob die Photocyclisierung zum Phenanthrengerüst so modifiziert werden kann, daß die Einführung eines Iodsubstituenten nicht notwendig ist.
- ob andere Cyclisierungsverfahren durchführbar sind.

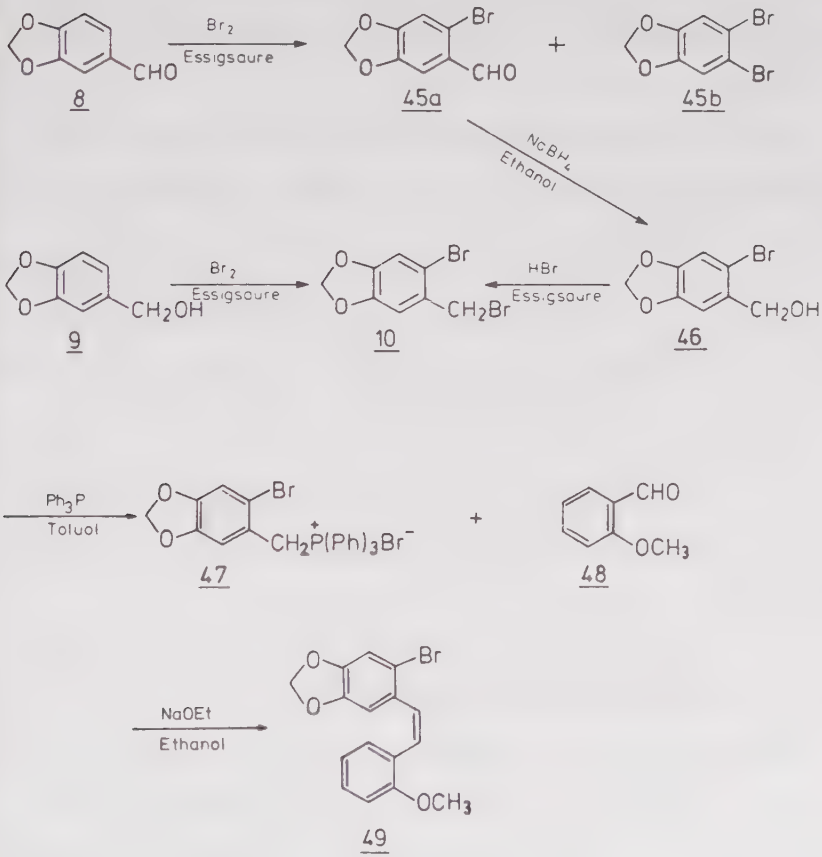
Schema 10


Br2
Essigsäure
Ph3P
Toluol
CH2OH
CH2Br
CH2P(Ph)3Br
9
10
47
CHO
OCH3
48
NaOEt
Ethanol
49
hν
I2, Luft
CuCN
DMF
67
68
NaOH
Wasser, Ethanol
HNO3
Essigsäure
COOH
NO2
69
1

## 3. Ergebnisse

Ein vorrangiges Ziel war die Synthese des Stilbens 49 auf dem in Schema 11 gezeigten Weg. Der Grundgedanke war dabei, das Stilben 49 durch eine Wittig-Reaktion aufzubauen.

Schema 11




8 45a 45b 9 10 46 47 48 49

## 3.1 Synthese des Stilbens 49

Käufliches Piperonal (8) wurde durch Umsetzung mit Brom in Eisessig bei Raumtemperatur in 6-Brompiperonal (45a) überführt[38]. Das in 60 % Ausbeute gebildete 45a wurde über das Bisulfit-Addukt von der Dibromverbindung 45b abgetrennt. Anschließend wurde mit Natriumborhydrid in Ethanol zum 6-Brompiperonylalkohol (46) reduziert. Die Überführung von 46 in das 6-Brompiperonylbromid (10) gelang durch Reaktion mit HBr in Eisessig.

Das Dibromid 10 konnte aber auch einfacher in einem einzigen Schritt aus käuflichem Piperonylalkohol (9) erhalten werden. Dazu wurde Piperonylalkohol (9) mit Brom in Eisessig bromiert[38]. Während der Bromzugabe wurde die Temperatur unter 25 °C gehalten. Das stark hautreizende Piperonylbromid fiel in Ausbeuten zwischen 80 und 85 % aus dem Reaktionsgemisch aus.

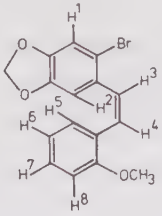
10 wurde dann mit Triphenylphosphin in Toluol[39,40] zum Phosphoniumsalz 47 in quantitativer Ausbeute umgesetzt. Dieses wurde unter Stickstoff in einer Lösung von Natrium in abs. Ethanol mit o-Anisaldehyd (48) kondensiert. Die Reaktion lieferte in 65 - 70 % Ausbeute das Stilben 49.

### 3.1.1 $^1$H-NMR-Spektrum des Stilbens 49

Das Stilben 49 wurde mit Hilfe eines $^1$H-NMR-Spektrums identifiziert (vgl. Abb. 1 und 2, S. 59). Der Peak bei 4,05 ppm gehört zur Methylgruppe und der Peak bei 6,09 ppm zur Methylengruppe der Methylendioxygruppe. Die schmalen Signale, die den

größeren benachbart sind, zeigen, daß sich eine Mischung von E- und Z-Isomeren gebildet hat. Das $^1$H-400-MHz-Spektrum des Stilbens (Abb. 2) zeigt klar, daß das Z-Isomere überwiegt und zu etwa 88 % vorliegt. Die Peaks der olefinischen und der aromatischen Protonen sind gut aufgelöst.

Die H-1- und H-2-Protonen erscheinen jeweils als Singulett bei 7,24 und 6,81 ppm. Die aromatischen Protonen H-5 und H-8 erscheinen als Dublett von Dubletts bei 7,25 und 7,07 ppm. Das Multiplett bei 7,4 und 6,94 gehört zu den aromatischen Protonen H-7 und H-6. Die olefinischen Protonen H-3 und H-4 erscheinen jeweils als Dubletts bei 6,98 und 6,80 ppm mit einer Kopplungskonstante von 12,2 Hz. Diese Kopplungskonstante und die Lage der Signale deuten darauf hin, daß die Protonen H-3 und H-4 cis-ständig sind.




3.2 Cyclisierung des Stilbens 49 zum Phenanthren 67 (Schema 10, S. 22)

Für die Cyclisierung von Stilbenen zu Phenanthrenen stehen folgende Methoden zur Verfügung:

- die Pschorr-Reaktion
- die elektrochemische Cyclisierung

- die chemische Cyclisierung mit Oxidationsmitteln wie Vanadiumoxytrifluorid, Thallium(III)trifluoracetat oder Diphenylselenoxid
- die photochemische Cyclisierung.

### 3.2.1 Die Pschorr-Reaktion

Die Pschorr-Cyclisierung[41] beinhaltet die intramolekulare Substitution von Benzolen durch Arylradikale über die Reduktion von Aryldiazoniumsalzen in Gegenwart von Kupfer(I)-Ionen[42-45]. Die Reaktion verläuft über Aryldiazoniumradikale, die sehr schnell Stickstoff unter Bildung der entsprechenden Arylradikale abspalten, welche dann den zweiten aromatischen Ring unter C-C-Bindungsbildung substituieren[46-50].

Die Ausbeuten können sich erniedrigen, wenn protische Lösungsmittel verwendet werden, weil jetzt die Wasserstoffabspaltung vom Lösungsmittel mit der Arylierung konkurriert.

Die Ausgangsverbindungen für Pschorr-Cyclisierungen sind nicht immer leicht darstellbar und die Ausbeuten an cyclisiertem Produkt sind mäßig. Andererseits ist die Richtung der Bindungsbildung unzweifelhaft festgelegt.

Abwandlungen der Pschorr-Reaktion beinhalten die thermische und photochemische Zersetzung von Diazoniumsalzen. Auch die elektrochemische Reduktion wurde versucht, aber die Ausbeuten bei diesen Verfahren sind gering.

Andererseits ergibt die durch Titan(III)-Ionen katalysierte Reaktion zwischen Diazoniumsalzen und Phenolen viel bessere Ausbeuten an Arylphenolen als herkömmliche Pschorr- oder Photo-Pschorr-Reaktionen[51].

Die Pschorr-Cyclisierung erfordert die Synthese von 2-Aminostilbenderivaten, welche nur über längere Synthesesequenzen zugänglich sind.

Für eine einfache und technisch durchführbare Synthese von Aristolochiasäure erschien uns diese Methode nicht geeignet. Sie wurde hier nur aus Gründen der Vollständigkeit erläutert.

### 3.2.2 Die elektrochemische Cyclisierung

#### 3.2.2.1 Allgemeines

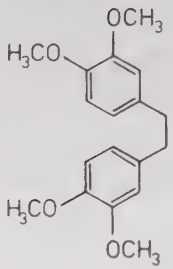
RONLAND und PARKER[52] beschreiben die Synthese eines Phenanthrens 64 durch Oxidation von 3,3',4,4'-Tetramethoxybibenzyl (62) (Schema 12) an Platin-Elektroden mit Lithiumperchlorat in Acetonitril. Die Ausbeuten sind in Acetonitril gering, weil die cyclisierten Produkte leichter oxidiert werden als ihre Vorstufen und die Oxidationsprodukte nicht stabil sind.

In Acetonitril war die Voltametrie abhängig von den Bedingungen und schien durch $H_3O^+$-Ionen beeinflußt zu sein, in deren Abwesenheit Kupplung beobachtet wurde.

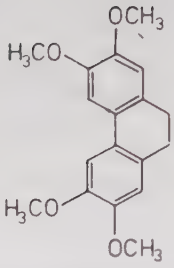
Die Cyclisierung von 3,3',4,4'-Tetramethoxybibenzyl (62) beinhaltet eine oxidative Cyclisierung zum Dihydrophenanthren 63 und eine Dehydrierung zum Phenanthren 64.

Die wichtigste Beschränkung der oxidativen Kupplungsreaktionen liegt darin, daß die Produkte gleich oder leichter oxidiert werden als die Ausgangsverbindung[53]. In einigen Fällen konnte das Problem einfach durch Wechsel der Stromrichtung am Ende der Reaktion gelöst werden[54].

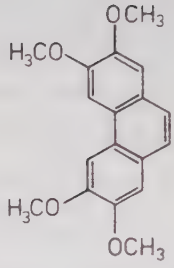
Schema 12




62




63




64

Die Verwendung von Dichlormethan-Trifluoressigsäuregemischen als Lösungsmittel für die anodische Kupplung von einfachen Arylethern war aufgrund der Stabilität der Kationenradikale des entstehenden Biphenyls in diesem Medium erfolgreich.

Während Acetonitril ein geeignetes Lösungsmittel für voltametrische Untersuchungen der anodischen Cyclisierung von Bibenzil zu sein schien, wurde gefunden, daß es für die Darstellung von 9,10-Dihydrophenanthrenen gänzlich ungeeignet ist[52].

Das Ausmaß der Kupplung von Stilbenen unter verschiedenen Bedingungen, vor allem der Einfluß des Elektrolyten, des Anteils von anwesendem Wasser, der Anwesenheit zugesetzter Säure und Base wurden ausführlich untersucht[55].

### 3.2.2.2 Elektrochemische Cyclisierung von Stilben 49

Basierend auf den von verschiedenen Autoren durchgeführten Experimenten zur Cyclisierung von Stilbenverbindungen wurde die Elektrolyse des Stilbens 49 versucht.

Zuerst wurden Voltagramme zur Ermittlung des benötigten Potentials aufgezeichnet.

Das Stilben 49 wurde in zweifach destilliertem Acetonitril zusammen mit Tetrabutylammoniumtetrafluoroborat gelöst. Diese Lösung wurde einem konstanten Elektrolysestrom an Platinelektroden ausgesetzt. Der Zelleninhalt wurde gerührt und von außen gekühlt. Kathoden- und Anodenraum waren durch eine Glasfritte getrennt.
Das Potential wurde bei 1,4 V konstant gehalten.

Nach einiger Zeit verfärbte sich die Lösung und wurde dann schwarz. Nach Aufarbeitung wurde vollständige Polymerisation festgestellt. Wiederholung des Experiments in Trifluoressigsäure ergab keine Verbesserung.

### 3.2.3 Chemische Cyclisierung mit Oxidationsmitteln

#### 3.2.3.1 Allgemeines

Vanadiumoxitrifluorid wurde erfolgreich zur Cyclisierung von heterocyclischen Systemen eingesetzt[56]. Stilben wurde mit 88 % Ausbeute zu Phenanthren oxidiert[57]. Dies ist sehr günstig im Vergleich zur photochemischen Cyclisierung, die nur mit 31 % Ausbeute verläuft. In ähnlicher Weise haben KENDE und LIEBESKIND[58] dieses Reagens benutzt, um einen Stilbendiester zu cyclisieren. $VOF_3$ kann eine intramolekulare Kupplung zwischen nichtphenolischen aromatischen Kernen auslösen[57,59].

Es wurde gefunden, daß $VOF_3$ in Trifluoressigsäure-Dichlor-

methan bei 0 °C Stilbenderivate in hohen Ausbeuten in die entsprechenden Phenanthrene umwandelt. KUPCHAN und LIEPA[56,57,59] haben über die intramolekulare oxidative Kupplung von Monophenolen mit $VOF_3$ berichtet. Sie konnten Cyclisierungen in TFA in 59 % Ausbeute durchführen. Obwohl über die elektrooxidative Kupplung von nichtphenolischen Verbindungen berichtet wurde, waren ältere Versuche, die Kupplung solcher Substrate mit $VOF_3$ durchzuführen, nicht erfolgreich[60-62]. KUPCHAN et al.[63] hatten bei der inter- und intramolekularen Kupplung von nichtphenolischen Verbindungen mit $VOF_3$ Erfolg. Die Verwendung von $VOF_3$ in TFA ergab in 80 % Ausbeute intermolekulare Aryl-Aryl-Kupplungsprodukte.

Die oxidative Kupplung substituierter Stilbene mit $VOF_3$ oder $VOCl_3$ wurde als sehr nützlich für die Synthese komplexer Alkaloide und anderer polycyclischer Verbindungen beschrieben[51,56,61,63]. Untersuchungen der Experimente ergaben keinerlei Rückschlüsse im Hinblick auf den Mechanismus der Reaktion.

TFA wurde vor allem in Gegenwart feuchtigkeitsempfindlicher Oxidationsmittel (wie z. B. $VOF_3$) als wertvolles Lösungsmittel für die Ausführung von Cyclisierungen erkannt.

Ein alternatives Reagens zu $VOF_3$ ist Thalliumtrifluoroacetat[51]. Auch Diphenylselenoxid wurde als mildes und selektives Reagens für die Cyclisierung phenolischer Verbindungen empfohlen[64].

3.2.3.2 Cyclisierung von Stilben 49 mit Vanadiumoxitrifluorid

Eine Reihe von Experimenten zur Cyclisierung von Stilben 49 wurden mit $VOF_3$ in einem Trifluoressigsäure-Dichlormethan-Gemisch durchgeführt[57].

Bei Kühlung auf 12 °C oder darunter wurde selbst nach 8 Stunden keinerlei Reaktion beobachtet.

Wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt, konnte nach einem Tag nur Polymer neben unreagierter Ausgangsverbindung nachgewiesen werden. Nach drei Tagen war alles polymerisiert.

3.2.4 Photochemische Cyclisierung

3.2.4.1 Allgemeines

Einer der nützlichsten photochemischen Prozesse in der organischen Synthese ist ohne Zweifel die Photocyclisierung. Die Anwendungsmöglichkeiten für diesen Typ von Photoreaktion sind sehr zahlreich, speziell bei der Synthese polycyclischer aromatischer Verbindungen[51,65]. Eines der frühesten Beispiele einer photochemischen Aryl-Aryl-Bindungsknüpfung ist die Umwandlung von trans-Stilben in Phenanthren[66]. Da Stilbene gut zugänglich sind, ist die Photocyclisierung die Grundlage für einen einfachen und flexiblen Weg zu Phenanthrenen und verwandten Verbindungen.

3.2.4.2 Cyclisierungen von iodsubstituierten Stilbenen

Wie schon in der Einleitung erwähnt, beinhalten die bisher in der Literatur beschriebenen Synthesen von Aristolochiasäure die photochemische Cyclisierung von 2'-Iodstilbenderivaten. Der Iodsubstituent erleichtert offenbar die Photocyclisierung und legt auch die Richtung der Bindungsbildung eindeutig fest.

WOLFF und KHARASCH[67-69] konnten substituierte Biphenyle und ähnliche Verbindungen in guten Ausbeuten durch die Photolyse von Iodaromaten in Benzol erhalten.

Das Problem, die Photolyse aromatischer Iodverbindungen für synthetische Zwecke zu nutzen, liegt darin, Bedingungen festzulegen, die die Lösung der Kohlenstoff-Iod-Bindung fördern, ohne Folgereaktionen von Produkten oder unerwünschte Seitenreaktionen auszulösen. Wenn die Reaktion bei Raumtemperatur und unter Benutzung von UV-Licht durchgeführt wird, das Licht bei einer Wellenlänge zur Verfügung stellt, die nur die Kohlenstoff-Iod-Bindung spaltet, werden Nebenreaktionen weitestgehend unterdrückt.

In aromatischen Lösungsmitteln verläuft die Ablösung von Iod eher langsam. Es ist möglich, daß durch erzeugtes anwesendes freies Iod die Rückreaktion stärker wird und wegen der Lichtabsorption durch das Iod die wirksame Lichtmenge vermindert wird. Das Problem wird durch Zusatz von Kupfer[70], Silber[71], Quecksilber[72] oder Silbertrifluoracetat[73] umgangen.

Bei Zusatz dieser Metalle entstehen Probleme durch die Ent-

fernung unlöslicher Metalliodide, die sich auf der Photolampe niederschlagen. In verdünnten Medien können dagegen befriedigende Ausbeuten auch ohne Entfernung des während der Reaktion gebildeten freien Iods erzielt werden.

3.2.4.3 Mechanismus der Photocyclisierung von iodsubstituierten Stilbenen

Bei Photoreaktionen iodhaltiger Verbindungen wird ein Radikalmechanismus diskutiert[69]. Eine Iodverbindung spaltet bei der Absorption von Licht geeigneter Wellenlänge in ein freies Radikal und in ein Iodatom. Die Quantenausbeute dieses Prozesses in flüssiger Phase ist infolge der Rückreaktion (2) kleiner als 1.

$$\text{Ar-I} \longrightarrow \text{Ar}\cdot + \text{I}\cdot \qquad (1)$$

$$\text{Ar}\cdot + \text{I}\cdot \longrightarrow \text{Ar-I} \qquad (2)$$

$$\text{Ar}\cdot + \text{I}_2 \longrightarrow \text{Ar-I} + \text{I}\cdot \qquad (3)$$

$$\text{Ar}\cdot + \text{O}_2 \longrightarrow \text{Ar-O}_2\cdot \qquad (4)$$

$$\text{Ar}\cdot + \text{NO} \longrightarrow \text{Ar-NO}\cdot \qquad (5)$$

Wenn die Photolyse in Gegenwart der Radikalfänger Sauerstoff oder Stickoxid ausgeführt wird, reagiert das Aryliodid beschleunigt ab.

Obwohl der obige Mechanismus bei 2'-Iodstilben (7) wahrscheinlich ist[69] ergaben Experimente von WOLFF und KHARASCH[67] Zweifel an der Richtigkeit.

KUPCHAN und WORMSER[27] zeigten in ihrem Experiment, daß

2-Carbomethoxy-3'-iod-α-nitro-cis-stilben (50) (vgl. Schema 13) und 2-Carbomethoxy-4'-iod-α-nitro-cis-stilben (51) keine Photocyclisierung eingehen, während 2-Carbomethoxy-2'-iod-α-nitro-cis-stilben (52) mit einer Ausbeute von 50 % zur Phenanthrenverbindung 53 cyclisiert.

Wenn Radikalumlagerungen eintreten würden, könnte die Spaltung der 2'-, 3'- oder 4'-iodsubstituierten Stilbene ein gemeinsames Produkt ergeben.

Die Experimente von KUPCHAN[27] zeigen, daß ein freier Radikalmechanismus bei der Cyclisierung von Iodstilbenen zweifelhaft ist.

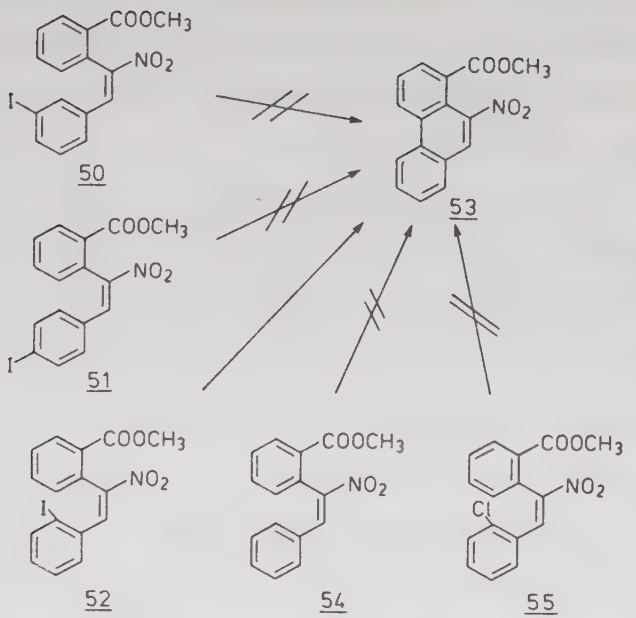
KUPCHAN[59] gelang keine Cyclisierung von 2-Carbomethoxy-α-nitro-cis-stilben (54) in Gegenwart von gelöstem Iod und Luft. In ähnlicher Weise ergab 2-Carbomethoxy-2'-chlor-α-nitro-cis-stilben (55) bei Bestrahlung keine Phenanthrenverbindung.

### 3.2.4.4 Mechanismus der Photocyclisierung von Stilbenen ohne Iodsubstituenten[74]

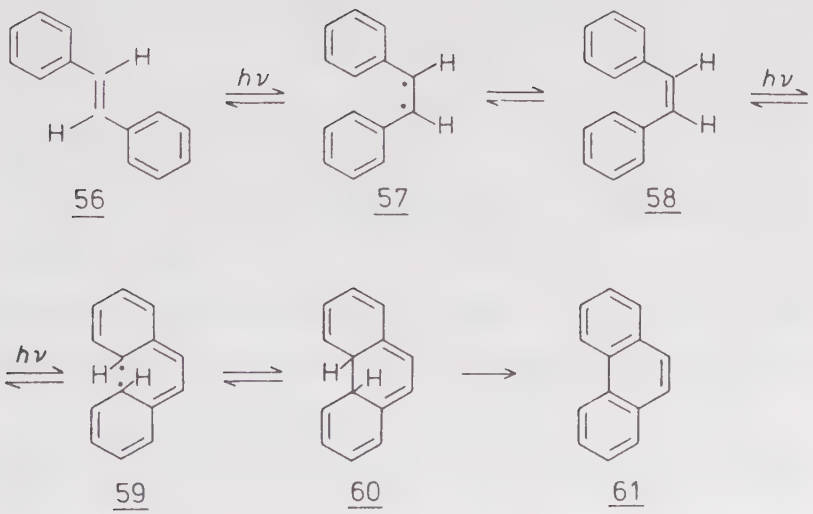
Eine mesomere Grenzform 59 (vgl. Schema 14) des mit trans- (56) und cis-Stilben (58) im photochemischen Gleichgewicht stehenden Diradikals 57 unterliegt einem Ringschluß zum Dihydrophenanthren (60), das unter dem Einfluß von Wasserstoffakzeptoren zu Phenanthren (61) dehydriert wird[75-77].

Es ist unwahrscheinlich, daß iodhaltige Phenanthrene über eine solche Dihydrophenanthrenzwischenstufe (60) cyclisieren.

Schema 13




Schema 14



Verschiedene wasserstoffabspaltende Oxidationsmittel werden zugesetzt, um die Ausbeute zu erhöhen. Meistens wird Iod verwendet, obwohl BENDING et al.[78] Tetracyanethen als bestes Reagens empfehlen.

Photocyclisierungen unter Ablösung gewisser Gruppen wurden von GILES und SARGENT[79] beobachtet. Ein Stilben mit o-Substituenten wie Methyl- oder Methoxygruppen cyclisiert unter Ablösung dieser Gruppen[80]. Im Falle der Methoxygruppe in der o-Position wurde Methanol durch GC des entstandenen Photolysatgemisches nachgewiesen.

3.2.4.5 Photocyclisierung - Bedingungen

Die Hauptschwierigkeit bei der Photocyclisierung von Stilbenen ist die Notwendigkeit, in sehr verdünnter Lösung arbeiten zu müssen, um die Photodimerisierungsreaktionen[81] zu begrenzen. Die Photocyclisierung kann in einer Reihe von Lösungsmitteln durchgeführt werden, z. B. in Ether, THF, Cyclohexan, Benzol, Ethanol, t-Butanol etc.

Bei der Belichtung eines trans- oder cis-Stilbens stellt sich ein photochemisches Gleichgewicht zwischen beiden ein[82], dessen Lage stark vom Lösungsmittel und der Wellenlänge des verwendeten Lichts abhängt. Die Ausbeute an Haupt- und Nebenprodukt hängt darüber hinaus von der Konzentration, dem Lösungsmittel[83] und der Anwesenheit von oxidierenden Stoffen ab.

Eine Studie von verschiedenen Lösungsmittelsystemen und Lichtfiltern zur Optimierung der Ausbeuten ist von KUMLER und

DYBAS[84,85] durchgeführt worden. Sie fanden, daß polare Lösungsmittel die Abnahmerate des Ausgangsmaterials grundsätzlich erhöhen; die Ausbeute an photocyclisiertem Produkt war aber geringer als in weniger polaren Lösungsmitteln. Die Hauptausnahme war dabei t-Butanol. Die Reaktionszeit für den vollständigen Umsatz des Ausgangsmaterials war in t-Butanol erheblich geringer als in unpolaren Lösungsmitteln, aber die Ausbeute an photocyclisiertem Produkt war vergleichbar mit Benzol als Lösungsmittel[86].

Der Grund für den Vorteil von t-Butanol gegenüber anderen polaren Lösungsmitteln liegt möglicherweise in der Unterdrükkung unerwünschter Nebenreaktionen. Alle anderen benutzten polaren Lösungsmittel waren anfällig für die Abspaltung von Wasserstoff durch Radikale. Die Erzeugung von Radikalen aus dem Lösungsmittel kann die Photocyclisierungsreaktion verhindern, weil Stilben einer Radikaladdition sowohl am aromatischen Kern als auch an der Doppelbindung zugänglich ist. Deshalb bietet t-Butanol zwei Vorteile gegenüber anderen Lösungsmitteln:

- Als polares Lösungsmittel erhöht es die Umsatzrate der gewünschten Reaktion und
- unterdrückt unerwünschte homolytische Reaktionen, weil es keine reaktive C-H-Bindung besitzt.

Die Photocyclisierung von gewissen Schiffschen Basen[87] ergibt allerdings bessere Ausbeuten in Ether in Gegenwart von Luft und Iod, als in Acetonitril, Hexan, Benzol, t-Butanol etc. Die Ausbeute an Phenanthrenverbindungen kann in einigen Fällen

durch Zusatz von Kupferacetat oder Kupferhalogeniden gesteigert werden.

3.2.4.6 Photocyclisierung des Stilbens 49

Wie von KUPCHAN und WORMSER[59] gezeigt wurde, kann ein α-Nitrostilben ohne Iodsubstituent nicht photochemisch cyclisiert werden. Im vorliegenden Fall wurde ein Stilben ohne Nitrogruppe und Iodsubstituent synthetisiert.

Photocyclisierungen von Stilbenen wurden in einer Reihe von Lösungsmitteln durchgeführt, z. B. in Ether, THF[88], Cyclohexan[22,27,87,89-93], Benzol[88], Ethanol, t-Butanol[84,85] etc. Diese Lösungsmittel wurden systematisch auf ihre Eignung bei der Photocyclisierung von Stilben 49 geprüft (S. 42).

Die Reaktionen wurden mit einer Hochdruck-Quecksilbertauchlampe (Hanau, Typ TQ 150) in einem speziellen Gefäß durchgeführt, in dem die Lampe während der Reaktion durch Kühlwasser gekühlt wird. Durch einen Einlaß, der bis zum Gefäßboden reicht, kann Luft eingeleitet werden.

Der Reaktionsverlauf wurde per Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Petrolether/Dichlormethan 2:1, UV-Detektion) verfolgt. Alle Photoreaktionen wurden in Gegenwart von elementarem Iod und Luft als Oxidationsmittel durchgeführt.

Zunächst wurde Cyclohexan als Lösungsmittel eingesetzt. Nach 8 Stunden Bestrahlung wurde die Reaktion beendet und aufgearbeitet. Neben etwa 10 % cyclisiertem Produkt wurde die Hauptmenge an eingesetztem Stilben und drei weitere, nicht

identifizierte Produkte in der Reaktionsmischung gefunden. Um die Bildung von Nebenprodukten zu unterdrücken, wurde das gleiche Experiment mit einem Pyrex- und Vycorfilter wiederholt, was jedoch zu keiner Verbesserung führte.

In Gegenwart von Stickstoff, der während der Bestrahlung in die Lösung eingeleitet wurde, fiel nach zwei Stunden ein dicker, schwarzer Niederschlag aus, wobei die Menge nach verlängerter Bestrahlung zunahm. Die Aufarbeitung ergab im wesentlichen Polymere.

In der Folge wurden auch THF, Ether und Toluol als Lösungsmittel geprüft. Es wurden jeweils nur Spuren von cyclisiertem Produkt neben unreagiertem Stilben gefunden. Probleme ergaben sich in diesen Lösungsmitteln vor allem wegen der Schwerlöslichkeit des Stilbens.

Die Bestrahlungszeit wurde, abhängig von der Gefäßgröße und Lösungsmittelmenge zwischen 8 und 56 Stunden variiert. In einem kleinen rohrförmigen Behälter (250 ml Füllmenge mit eingetauchter Lampe) wurden nur 8 Stunden benötigt. In einem 3 Liter fassenden Gefäß wurde bis zu 56 Stunden bestrahlt.

Die Photocyclisierung des Stilbens 49 in t-Butanol (dem ca. 7 % Benzol oder Toluol zugesetzt wurden, um das Einfrieren durch die Lampenkühlung zu verhindern) ergab einen eindeutigeren Verlauf im Vergleich zur Reaktion in Cyclohexan und anderen Lösungsmitteln. Zusätzlich zum cyclisierten Produkt 67 (S. 42) und Stilben 49 wurden nur geringe Spuren von anderen Produkten im Dünnschichtchromatogramm erkannt, aber aufgrund ihrer sehr

geringen Menge nicht isoliert.

Über den erfolgreichen Einsatz von Ethanol als Lösungsmittel bei der Cyclisierung gewisser Stilbentypen wurde berichtet[94,95].

Die Photocyclisierung von Stilben 49 in Ethanol erforderte jedoch den Zusatz von Kupferhalogeniden (Chlorid oder Bromid), um in Gegenwart von Iod und Luft dieselbe Ausbeute wie in t-Butanol zu erreichen[94,96]. Dadurch wird jedoch die Aufarbeitung erschwert.

t-Butanol hat außerdem den Vorteil, daß es ohne Reinigung für eine zweite Photocyclisierung eingesetzt werden kann. Für die weitere Verwendung wurde das zurückgewonnene Lösungsmittel zur Entfernung von Iod mit konzentrierter Natriumthiosulfatlösung geschüttelt, getrocknet und redestilliert.

Da sich bei der Photocyclisierung praktisch keine Nebenprodukte bildeten, konnte das nicht umgesetzte Stilben nach der Reaktion zurückgewonnen und wieder eingesetzt werden.

### 3.2.5 Trennung des Stilbens 49 vom cyclisierten Phenanthren 67

Aufgrund der fast gleichen Löslichkeit von 49 und 67 in allen Lösungsmitteln ist deren Trennung durch Kristallisation nicht möglich. Umkristallisation aus Ethanol liefert zwar Kristalle von cyclisiertem Produkt 67, doch ist es immer durch Stilben 49 verunreinigt. Wiederholtes Umkristallisieren führt zu beachtlichen Verlusten.

Bei der Dünnschichtchromatographie mit verschiedenen Laufmitteln sind die $R_f$-Werte von Stilben 49 und Phenanthren 67

praktisch gleich. Nur in einem Petrolether-Dichlormethan-Gemisch (2:1) zeigt das Phenanthren einen um ca. 0.02 höheren $R_f$-Wert.

Eine säulenchromatographische Trennung von 49 und 67 mit Petrolether/Dichlormethan als Eluens war deshalb nicht befriedigend.

Auch Trockensäulenchromatographie in einem Nylonschlauch mit Kieselgel oder Aluminiumoxid als Absorptionsmittel ergab keine bessere Trennung.

Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie war jedoch ohne große Schwierigkeiten möglich. Da dies jedoch kein geeignetes Verfahren für eine technische Synthese ist, wurde versucht, eine andere geeignete Reinigungsmethode zu finden.

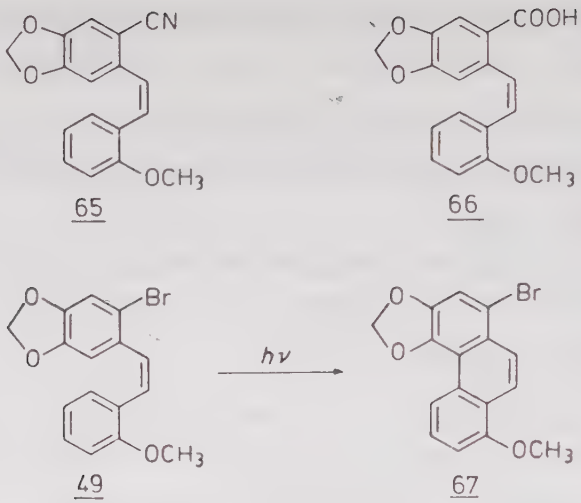
Die Anwesenheit des Stilbenbromids 49 im cyclisierten Produkt 67 ergab nämlich Probleme in den nächsten Reaktionsstufen. Nach der Umwandlung der Bromide 49 und 67 in die Nitrile 65 und 68 war eine Trennung noch schlechter möglich.

Deshalb ist eine Reinigung auf der Stufe des cyclisierten Bromids 67 unbedingt erforderlich.

Schließlich wurde die Überführung des cyclisierten Phenanthrens 67 in ein Derivat versucht:

Die nach der Photocyclisierung und Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Mischung wurde in Dichlormethan aufgenommen und über eine Aluminiumoxidsäule (Eluens Dichlormethan) von Iod und anderen unlöslichen Nebenprodukten getrennt.

Schema 15




Nach Einengen des Eluats wurde die so erhaltene Mischung von 49 und 67 mit einer konzentrierten Lösung von Pikrinsäure in Dichlormethan versetzt. Nach einigen Minuten fiel ein rötlicher Niederschlag aus, der abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert wurde. Die cyclisierte substituierte Phenanthrenverbindung 67 konnte aus dem Pikrat durch Waschen mit Ammoniak und heißem Wasser freigesetzt werden. Nach Umkristallisation aus Ethanol wurde reines Phenanthren 67 erhalten und durch spektroskopische Methoden identifiziert (vgl. S. 64).

Aus dem zurückgebliebenen Filtrat nach der Pikratentfernung wurde das Stilben 49 durch Waschen mit wässriger Natronlauge und Entfernen des Lösungsmittels zurückgewonnen. Es wurde dann umkristallisiert und wieder in die Photoreaktion eingesetzt.

Es wurden auch Versuche unternommen, das Stilbennitril 65 oder die Stilbensäure 66 photochemisch zu cyclisieren, allerdings ohne Erfolg.

## 3.3 Darstellung von Aristolochiasäure I aus dem Phenanthrenbromid 67

### 3.3.1 Direkte Überführung des Phenanthrenbromids 67 in die Carbonsäure 69

Für die Überführung eines Bromids in eine Carbonsäure stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Die einfachste und gängigste davon ist die Grignard-Reaktion.

Das Phenanthrenbromid 67 konnte jedoch weder in Tetrahydrofuran noch in Ether mit Magnesium zur Reaktion gebracht werden. Auch PAILER konnte 3,4-Methylendioxy-6-bromtoluol (11) nicht durch Grignard-Reaktion in die entsprechende Säure überführen.

KUPCHAN et al. versuchten die Umwandlung eines solchen Bromids in die Säure mit n-Butyllithium und Kohlendioxid.

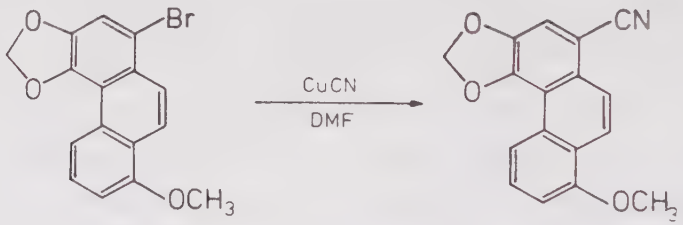
Eigene Versuche zur Metallierung von Phenanthrenbromid 67 und anschließende Umsetzung mit festem $CO_2$ ergaben nur Ausbeuten von 10 - 20 %.

Deshalb wurde das Bromid zunächst in das Nitril 68 überführt und dieses weiter zur Säure 69 hydrolysiert.

3.3.2 Überführung des Phenanthrenbromids 67 in das Phenanthrennitril 68

Diese Reaktion wurde nach der Methode von FRIEDMANN und SHECHTER[97] durch Kochen des Bromids 67 mit Kupfer(I)cyanid in Dimethylformamid durchgeführt und per Dünnschichtchromatographie verfolgt (Schema 16). Nach Aufarbeitung wurde das Nitril 68 durch spektroskopische Methoden identifiziert (vgl. S. 67).

Schema 16




67 68

3.3.3 Hydrolyse des Phenanthrennitrils 68 zu der Säure 69 (Schema 17)

Die Umwandlung eines Nitrils in die entsprechende Carbonsäure kann entweder direkt geschehen oder indirekt über das Säureamid.

Zunächst wurde eine saure Hydrolyse des 2-Cyano-3,4-methylendioxy-8-methoxyphenanthrens (68) zur Säure 69 versucht. Reaktion mit einem Gemisch von Trifluormethansulfonsäure, Ethanol

und Wasser unter Rückfluß ergab nach 10 - 12 Stunden nur polymere Produkte. Umsetzung mit einem Schwefelsäure-Wasser-Gemisch ergab keine Reaktion.

Deshalb wurden Versuche unternommen, das Cyanid 68 zuerst in das Amid und dann in die Säure zu überführen.

Es wird berichtet[98,99], daß Nitrile mit Wasserstoffperoxid in alkalischem Medium in Amide umgewandelt werden können. PAILER et al.[22] überführten 2-Methyl-4,5-methylendioxybenzonitril (12) mit 30 % Wasserstoffperoxid in alkalischem Medium in das Amid.

Das Nitril 68 wurde in Ethanol gelöst und mit Wasserstoffperoxid und 6N Natronlauge versetzt. Nach unterschiedlichen Reaktionszeiten wurde hauptsächlich nicht umgesetztes Nitril neben Spuren von Amid erhalten.

Auch die Anwendung von Phasentransferbedingungen[100] mit n-Tetrabutylammoniumhydrogensulfat als PTC ergab keine Reaktion.

Von HALL und GEISLER[101] wird berichtet, daß Nitrile durch gepulvertes KOH in t-Butanol zum Amid hydrolysiert werden können.

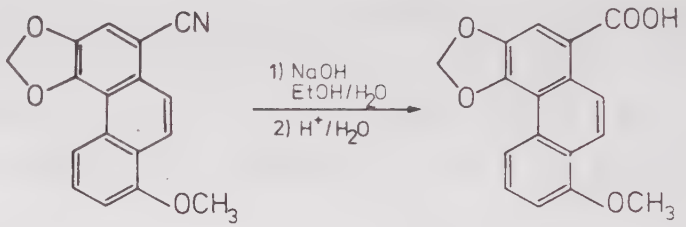
Auch mit dieser Methode wurden trotz verlängerter Reaktionszeit nur kleine Mengen des Nitrils 68 in das Amid umgewandelt.

Zuletzt wurde die alkalische Hydrolyse in Wasser/Ethanol-Gemischen getestet. Verdünnte alkalische Lösungen ergaben keine Hydrolyse.

Mit sehr konzentrierten Lösungen von NaOH wurde nach einer

Reaktionszeit von 18 - 20 Stunden beobachtet, daß alles Nitril abreagiert hatte. Die saure Aufarbeitung ergab jedoch nicht das Amid, sondern gleich die Carbonsäure 69 (Schema 17). 69 wurde durch Umkristallisation aus Aceton gereinigt und durch spektroskopische Methoden charakterisiert (vgl. S. 69).

Schema 17

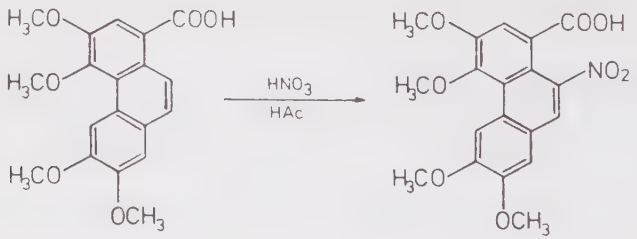



68 69

3.3.4 Nitrierung von 3,4-Methylendioxy-8-methoxyphenanthrensäure (69) zu Aristolochiasäure I (Schema 19)

GORECKI und OTTA[102] nitrierten 3,4,6,7-Tetramethoxyphenanthrensäure (70) zur Nitroverbindung 71. Es wurde gezeigt, daß es sich um eine Mononitroverbindung in Position 10 des Phenanthrenringes handelt (Schema 18).

Schema 18



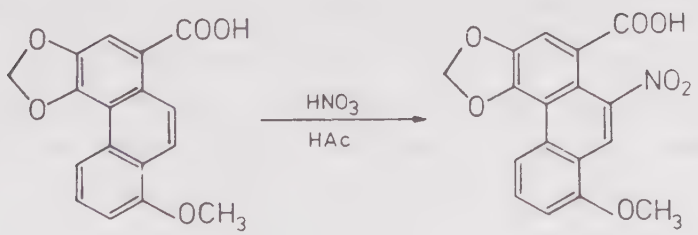

70 71

Nach derselben Methode wurde die Phenanthrensäure 69 in Eisessig mit konz. Salpetersäure nitriert. Die Reaktionsmischung wurde nach Beendigung der Reaktion (2 - 3 h, DC-Kontrolle) in einen Überschuß kaltes Wasser gegossen und über Nacht stehen gelassen. Dann wurde die gelbgefärbte Aristolochiasäure (1) abfiltriert und durch Umkristallisieren aus Methanol gereinigt.

Das Massenspektrum der Verbindung 1 ergab den erwarteten Molpeak bei m/e = 341. Das Infrarotspektrum zeigte die typischen Banden der Nitro-Gruppe bei 1530 und 1345 $cm^{-1}$.

Massenspektrum, Infrarotspektrum und das im nächsten Abschnitt interpretierte $^1$H-NMR-Spektrum waren identisch mit den Spektren einer authentischen Probe. Im NMR-Spektrum sieht man einige Peaks, die von unbekannten Verunreinigungen stammen, nicht aber im IR und Massenspektrum.

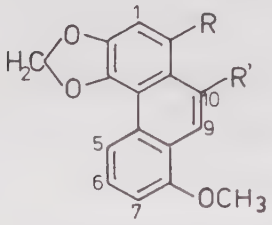
Schema 19




69 1

### 3.3.5 $^1$H-NMR-Spektren der Phenanthren-Derivate 67,68,69 und AS I

Die Verbindungen 67,68,69 und AS I, die durch untenstehende allgemeine Strukturformel beschrieben sind, wurden mit Hilfe von $^1$H-NMR-Spektren charakterisiert (Abb.: 5, 6, 9, 12, 15, 16).




| | | | |
|---|---|---|---|
| 67: | R = Br | R' = H |
| 68: | R = CN | R' = H |
| 69: | R = COOH | R' = H |
| 1: | R = COOH | R' = $NO_2$ |

In den $^1$H-NMR-Spektren dieser Verbindungen erscheinen die $OCH_3$- und Methylenprotonen als Singulett bei 4 bzw. 6.4 ppm. In Abhängigkeit von Rest R absorbiert H-1 zwischen $\delta$ = 7.4 und 7.8 ppm. Im selben Bereich tritt H-6 durch Kupplung mit H-5 und H-7 als Pseudotriplett auf. Für die restlichen Protonen H-5, H-7, H-9, H-10 treten jeweils Dubletts auf, wobei die Übereinstimmung in den Kopplungskonstanten (9.5 Hz) diejenigen bei ca. 8 bzw. 8.2 ppm als H-9 und H-10 ausweist. Das Verschwinden dieser vier Linien und das Auftreten eines neuen Singuletts beim Übergang von 69 zu 1 bestätigt darüberhinaus die obige Annahme. Die Verschiebung dieses Singuletts nach tieferem Feld beruht auf der hohen Elektronegativität der $NO_2$-Gruppe.

Aufgrund dieser Beobachtungen können die restlichen beiden Linienpaare in der Gegend von 7.2 und 8.6 ppm den Protonen

H-5 und H-7 zugeordnet werden, wobei - bedingt durch den mesomeren und induktiven Effekt der $OCH_3$-Gruppe - H-7 bei tieferem Feld absorbiert.

## 4. Zusammenfassung

Die zahlreichen pharmazeutischen Wirkungen und die tumorinhibierende Aktivität von Aristolochiasäure (1) regte dazu an, eine auch in größerem Maßstab durchführbare Synthese zu entwickeln. KUPCHAN und WORMSER, PAILER und Mitarbeitern, sowie ZENYAKU und Mitarbeitern gelang die Synthese von AS auf verschiedenen Wegen. Alle diese Darstellungsmethoden beruhen auf der Synthese und Photocyclisierung eines 2'-Iodstilbens. Die Synthese von 2'-Iodstilbenen ist sehr aufwendig und läuft über viele Stufen (Schema 2 und 3). Oft sind umfangreiche Reinigungsmethoden erforderlich.

In der vorliegenden Arbeit wurden Versuche unternommen, einen neuen, vereinfachten Syntheseweg für AS zu entwickeln. Dabei sollte die Zahl der Syntheseschritte vermindert und aufwendige Reinigungsschritte vermieden werden.

Da die Synthese eines 2'-Iodstilbens 7 den schlecht zugänglichen o-Iodbenzaldehyd 44 als Vorstufe erfordert, wurde das Stilben-Derivat 49 ohne Iodsubstituent synthetisiert.

Piperonylalkohol (9) wurde in einem Schritt zu 6-Brompiperonylbromid (10) bromiert und dann mit quantitativer Ausbeute in das Phosphoniumsalz 47 umgewandelt (Schema 10). In einer Wittig-Reaktion mit o-Anisaldehyd (48) bildete sich das Stilben-Derivat 49 (Schema 10).

Im Gegensatz zu den 23 Stufen, die für die Darstellung von iodsubstituierten Stilben-Derivaten nach anderen Methoden not-

wendig waren, wurde hier ein Stilben-Derivat ohne Iod in nur drei Stufen synthetisiert.

Die Cyclisierung des Stilbens 49 zum Phenanthren 67 auf chemischem (mit Vanadiumoxytrifluorid) und elektrochemischem Weg gelang nicht.

Versuche zur photochemischen Cyclisierung von 49 zu 67 (Schema 10) in verschiedenen Lösungsmitteln, mit verschiedenen Filtern, Katalysatoren und Wasserstoff-abspaltenden Mitteln ergaben, daß t-Butanol als Lösungsmittel und Iod und Luft als Oxidationsmittel am besten geeignet sind. t-Butanol ergab keine unerwünschten Nebenreaktionen und eine höhere Quantenausbeute als die anderen untersuchten Lösungsmittel. Da sich keine Nebenprodukte bildeten, konnte das nicht umgesetzte Stilben und das Lösungsmittel ohne Verluste zurückgewonnen und weiter benutzt werden.

Die Trennung des cyclisierten Produkts 67 von der Ausgangsverbindung 49 ist wegen der gleichen Löslichkeit beider Verbindungen in verschiedenen Lösungsmitteln und den fast gleichen $R_f$-Werten bei chromatographischen Verfahren problematisch. Es gelang jedoch, das Phenanthren 67 sehr einfach über den CT-Komplex mit Pikrinsäure präparativ abzutrennen.

Versuche, das Phenanthrenbromid 67 durch Grignard-Reaktion direkt in die Phenanthrensäure 69 überzuführen, waren erfolglos. Reaktion mit n-Butyllithium und $CO_2$ ergab nur sehr geringe Ausbeuten. Deshalb wurde das Phenanthrenbromid 67 unter Verwendung von Kupfer(I)cyanid in das Phenanthrennitril 68 überführt (Schema 10).

Das Nitril 68 wurde mit konz. Natronlauge in einem Wasser/Ethanol-Gemisch zur Phenanthrensäure 69 hydrolysiert. Andere Hydrolyseverfahren gaben entweder keine Reaktion oder führten zur Zerstörung der Methylendioxygruppe.

Mit konz. Salpetersäure in Eisessig wurde in 10-Stellung der Phenanthrensäure 69 eine Nitrogruppe eingeführt.

Die erhaltene Aristolochiasäure (1) erwies sich als identisch mit der aus der Aristolochia-Pflanze isolierten Verbindung.

# 5. Experimenteller Teil

## 5.1 Vorbemerkungen

Die Siede- und Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Zur Analyse wurden folgende Geräte verwendet:

### $^1$H-NMR-Spektroskopie

Varian EM 360 (60 MHz), Bruker HFX 90 (90 MHz), Bruker WP 80 (80/4 MHz), Bruker WM 400 (400 MHz)

Lösungsmittel: $CDCl_3$, DMSO-$d_6$

Innerer Standard: TMS

Die chemische Verschiebung wird in δ-Werten (ppm), bezogen auf TMS angegeben.

Abkürzungen der Signalmultiplizitäten:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett.

### IR-Spektroskopie

Philips Pye Unicam SP 1000 und FT-IR-Spektrometer der Fa. Bruker, Modell IFS 114c.

Feststoffe wurden als KBr-Preßling vermessen.

Die Bandenlagen sind in Wellenzahlen ν ($cm^{-1}$) angegeben.

Angabe der Bandenintensitäten:

vw = sehr schwach, w = schwach, m = mittel, s = stark, ss = sehr stark.

### MS-Spektroskopie

Varian MAT 711, Direkteinlaß 70 eV

Elektrolyse

PAR. Model 373 Potentiostat

PAR. Model 170

Die Elementaranalysen wurden im analytischen Labor des chemischen Instituts der Universität Tübingen von Herrn Wurmstich durchgeführt.

Zur Photocyclisierung wurde ein "Original Hanau-Quecksilber Hochdruck-Strahler TQ 150 Z 2" benutzt.

## 5.2 Synthese der Ausgangsverbindungen

### 5.2.1 6-Brompiperonal (45a) aus Piperonal (8)

In einem 0.5L-3-Halsrundkolben, versehen mit Tropftrichter, Trockenrohr und Innenthermometer, wird 50 g (0.33 mol) Piperonal in 100 ml Essigsäure vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Zu dieser Lösung tropft man unter Rühren 20 ml Brom in 50 ml Essigsäure langsam zu, so daß die Temperatur zwischen 15 - 25 °C bleibt. Nach Stehen über Nacht werden die gebildeten nadelförmigen Kristalle von 45a abgetrennt. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt, wobei sich ein Niederschlag aus Brompiperonal (45a) und der Dibromverbindung 45b bildet. Der abgetrennte Niederschlag wird mit wässriger Natriumhydrogensulfit-Lösung erwärmt und filtriert. Aus dem Filtrat erhält man weiteres Brompiperonal (45a) durch Zugabe von Natriumcarbonat. Durch Umkristallisieren der vereinigten Produkte aus Methanol erhält man nadelförmige, farblose Kristalle, die sich am Licht violett verfärben. Ausbeute 46 g, 60 %, Smp. 130 - 132 °C.

### 5.2.2 6-Brompiperonylalkohol (46) aus 6-Brompiperonal (45a)

18.4 g (0.08 mol) 6-Brompiperonal (45a) wird in 160 ml Ethanol gelöst. 9.19 g (0.24 mol) Natriumborhydrid wird langsam unter Temperaturkontrolle zugegeben. Nach Ende der Zugabe wird weitere drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dabei bildet sich eine weiße geleeartige Masse, die das ganze Reaktionsgefäß füllt. Das Reaktionsgemisch wird zuerst mit Wasser verdünnt und dann in einen Überschuß Wasser gegossen. Nach Filtration

erhält man ein rein weißes Produkt, das aus Wasser umkristallisiert werden kann. Ausbeute 15.8 g, 85 %, Smp. 87 - 89 °C.

5.2.3 6-Brompiperonylbromid (10) aus 6-Brompiperonylalkohol (46)

11.55 g (0.05 mol) 6-Brompiperonylalkohol (46) wird mit 100 - 150 g HBr in 150 ml Eisessig gerührt. Dabei fällt das 6-Brompiperonylbromid (10) als Niederschlag aus. Nach zweistündigem Rühren wird abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 10.8 g, 73 %, Smp. 92 - 93 °C.

5.2.4 Piperonylalkohol (9)

Piperonylalkohol (9) ist ein Handelsprodukt oder kann aus Piperonal (8) durch Reduktion mit Natriumborhydrid leicht hergestellt werden.

5.2.5 6-Brompiperonylbromid (10) aus Piperonylalkohol (9)

In einem 1L-3-Halsrundkolben, versehen mit Tropftrichter, Trockenrohr und Innenthermometer, wird 120 g (0.789 mol) Piperonylalkohol (9) in 240 ml Essigsäure vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Zu dieser Lösung tropft man unter Rühren 48 ml Brom, gelöst in 120 ml Essigsäure, langsam zu, so daß die Temperatur zwischen 15 - 25 °C bleibt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht stehen gelassen, die ausgefallenen Kristalle werden abgenutscht, mit viel Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 174 g, 75 %, Smp. 92 - 93 °C.

5.2.6 Triphenylphosphoniumsalz (47)

2.94 g (0.01 mol) 6-Brompiperonylbromid (10) und 2.62 g (0.01 mol) Triphenylphosphin werden in abs. Toluol unter Rühren gelöst. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluß 2 h erhitzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das gebildete Phosphoniumsalz wird abgenutscht, mit wenig Toluol gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausbeute 95 %.

$C_{26}H_{21}Br_2O_2P$ (556.23)

Ber. C 56.14 H 3.80 Br 28.73

Gef. C 56.27 H 3.98 Br 30.26

5.3 2-Brom-3,4-methylendioxy-2'-methoxystilben (49)

0.23 g (0.01 mol) kleingeschnittenes Natrium wird zu 40 ml, unter Stickstoff vorgelegtem abs. Ethanol zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion gibt man dem Reaktionsgemisch das Phosphoniumsalz 5.56 g (0.01 mol) bei Raumtemperatur und unter Rühren zu. Jetzt wird das Gemisch dunkelgelb. Nach 25 min wird 1.36 g (0.01 mol) o-Anisaldehyd in abs. Alkohol gelöst zugetropft. Die klare gelbe Lösung wird 8 h unter Rückfluß erhitzt. Während des Siedens ist die Stickstoffatmosphäre nicht unbedingt notwendig.

Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter Vakuum entfernt. Der zurückgebliebene Feststoff wird in einer Soxhlet-Apperatur mit Petrolether (30-50) extrahiert, bis der Rückstand in der Hülse kein Stilben mehr enthält (DC; Kieselgel; $CH_2Cl_2$) (12 - 15 h). Der Petrolether wird unter Vakuum eingeengt und der Rückstand aus

aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 2.16 g, 65 %, Smp. 103 - 105 °C.

$C_{16}H_{13}BrO_3$ (333.17)

Ber. C 57.67 H 3.93 Br 23.98

Gef. C 58.05 H 4.39 Br 23.63

$^1$H-NMR (in $CDCl_3$): (vgl. Abb. 1 und 2, S. 59)

δ [ppm] = 7.4 (t, 1H, $\underline{H}^7$), 7.25 (d, 1H, $\underline{H}^5$), 7.24 (s, 1H, $\underline{H}^1$), 7.07 (d, 1H, $\underline{H}^8$), 6.98 (d, 1H, $\underline{H}^3$), 6.94 (t, 1H, $\underline{H}^6$), 6.81 (s, 1H, $\underline{H}^2$), 6.8 (d, 1H, $\underline{H}^4$), 6.09 (s, 2H, O-$C\underline{H}_2$-O), 4.05 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$).

IR (KBr): (vgl. Abb. 3, S. 60)

ν [$cm^{-1}$] = 3060 (w, Ar-H), 2900 (w, C-H), 2822 (w, C-H), 1615 (m, C=C), 1245 (ss, O-C-O), 1230 (s, $CH_3$-O-Ar), 930 (m, C-O-C).

MS (vgl. Abb. 4, S. 60)

m/e (%) = 334 ($M^+$, 92), 253 ($M^+$-Br, 22), 238 ($M^+$-Br-$CH_3$, 39), 223 ($M^+$-Br-$CH_2O$, 35), 180 ($M^+$-Br-$OCH_3$-$OCH_2$, 17).

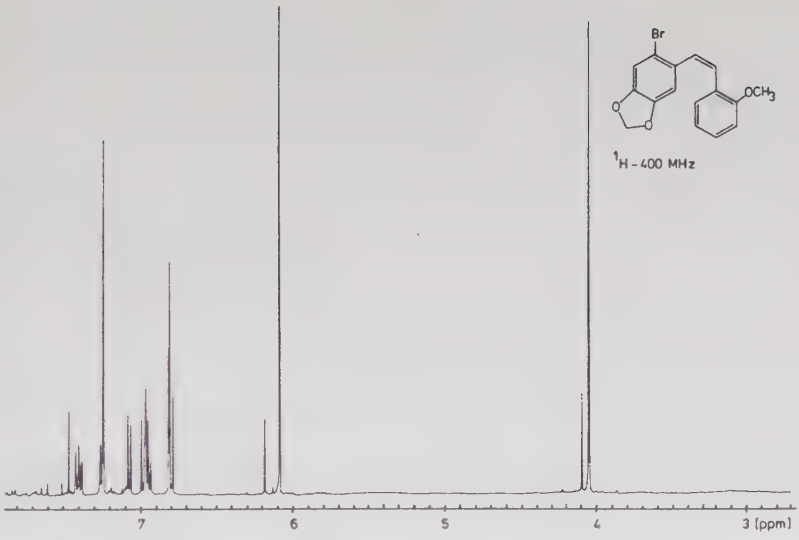



Abb. 1: $^{1}$H-NMR-Spektrum von 2-Brom-3,4-methylendioxy-2'-methoxy-cis-stilben (49). Lösungsmittel: $CDCl_3$

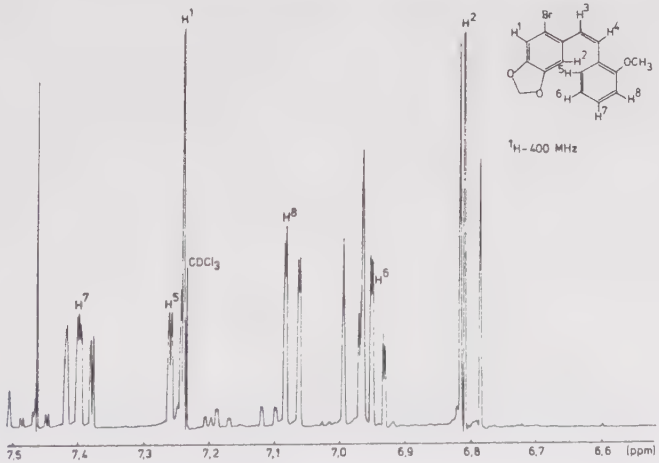



Abb. 2: Phenylbereich des $^{1}$H-NMR-Spektrums (400 MHz) von 2-Brom-3,4-methylendioxy-2'-methoxy-cis-stilben (49). Lösungsmittel: $CDCl_3$

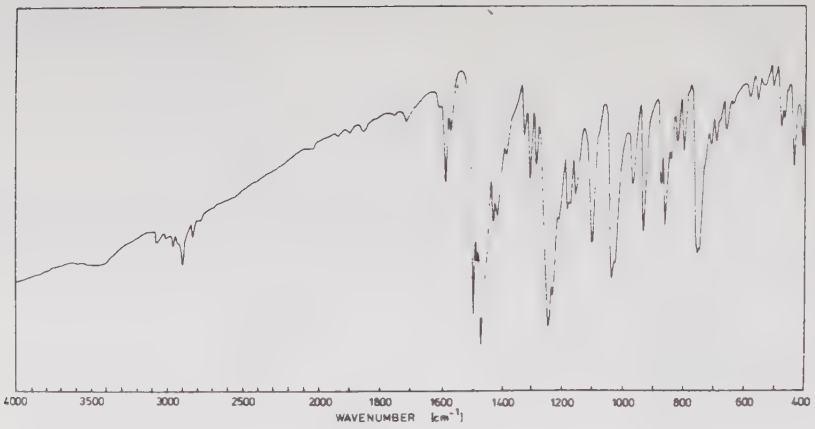



Abb. 3: IR-Spektrum von 2-Brom-3,4-methylendioxy-2'-methoxy-cis-stilben (49). KBr-Preßling.

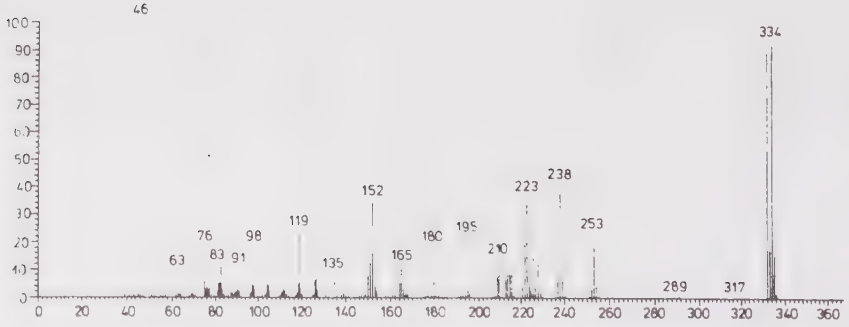



Abb. 4: MS-Spektrum von 2-Brom-3,4-methylendioxy-2'-methoxy-cis-stilben (49).

## 5.4 Versuche zur Cyclisierung des Stilbens mit $VOF_3$

333 mg (1.0 mmol) Stilben 49 wird unter Stickstoffatmosphäre in 20 ml abs. TFA-$CH_2Cl_2$ (1:1) gelöst, 372 mg (3.0 mmol) $VOF_3$ zugegeben und gerührt. Die Reaktion wird unter Variation von Temperatur (-10 bis 20 °C) und Zeit (30 min bis 3 d) wiederholt. Das Reaktionsgemisch wird in einer Lösung von 10 g Zitronensäure in 60 ml Wasser gegeben und mit 5 % Ammoniak neutralisiert. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Chloroform (3 x 40 ml) extrahiert, mit Wasser gewaschen (2 x 20 ml) und über $CaCl_2$ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Dieses Produkt wurde als die Ausgangsverbindung identifiziert.

## 5.5 3,4-Methylendioxy-8-methoxyphenanthrenbromid (67)

Das Reaktionsgemisch von 3.33 g (0.01 mol) Stilbenderivat 49, 925 ml t-Butylalkohol, 75 ml Toluol und 1.2 g Iod für je 1 l Lösungsmittel wird mit einer Labortauchlampe mit Kühlrohr des Typs TQ 150 (Hanau) beleuchtet. Während der Beleuchtung wird ständig Luft durch das Reaktionsgemisch geblasen. Die Reaktion wird mit DC (Dichlormethan-Petrolether 30 - 50 °C, 1:2) kontrolliert. Nach Beendigung der photochemischen Reaktion wird das Lösungsmittel unter Vakuum abgezogen. Der dunkle Rückstand wird in Dichlormethan (50 ml) aufgenommen und mit Natriumthiosulfatlösung (3 x 50 ml) und Wasser (1 x 50 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Calciumchlorid wird die Lösung über Aluminiumoxid (20 x 1.5 cm) filtriert, mit Dichlormethan eluiert, und das Lösungsmittel bis auf 25 $\pm$ 5 ml eingeengt.

Eine konzentrierte klare Lösung von Pikrinsäure in 20 ml Dichlormethan wird zum Reaktionsgemisch gegeben und 20 min stehen gelassen. Der hellrote Niederschlag wird abgenutscht und aus Ethanol umkristallisiert. Zu dem in einem Büchnertrichter befindlichen flockigen Niederschlag wird Ammoniak gegeben und anschließend mit warmem Wasser gewaschen, bis der Niederschlag farblos wird. Dann wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 0.66 g, 20 %, Smp. 142 - 145 °C.

5.5.1 Rückgewinnung des Stilbens 49

Das Filtrat aus der Pikratherstellung wird mit 10% Natriumhydroxidlösung (5 x 40 ml) und Wasser (3 x 40 ml) gewaschen. Nach Trocknen über $CaCl_2$ wird das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Dieses zurückgewonnene Stilbenderivat kann wieder verwendet werden.

$C_{16}H_{11}BrO_3$ (331.16)

Ber. C 58.02 H 3.34 Br 24.12

Gef. C 57.31 H 3.40 Br 22.47

$^1$H-NMR (in $CDCl_3$): (vgl. Abb. 5 und 6, S. 63 und 64)

δ [ppm] = 8.65 (d, 1H, $\underline{H}^7$), 8.12 (d, 1H, $\underline{H}^{10}$), 8.0 (d, 1H, $\underline{H}^9$), 7.65 (s, 1H, $\underline{H}^1$), 7.6 (t, 1H, $\underline{H}^6$), 7.2 (d, 1H, $\underline{H}^5$), 6.37 (s, 2H, $OC\underline{H}_2O$), 4.05 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$).

IR (KBr): (vgl. Abb. 7, S. 64)

ν [$cm^{-1}$] = 3060 (vw, Ar-H), 2900 (vw, C-H), 2830 (vw, C-H), 1285 (ss, O-C-O), 1265 (ss, $CH_3$-O-Ar), 1050 (s, C-O)

MS (vgl. Abb. 8, S. 65)

m/e (%) = 332 ($M^+$, 100), 317 ($M^+-CH_2$, 28), 315 ($M^+-CH_3$, 30).

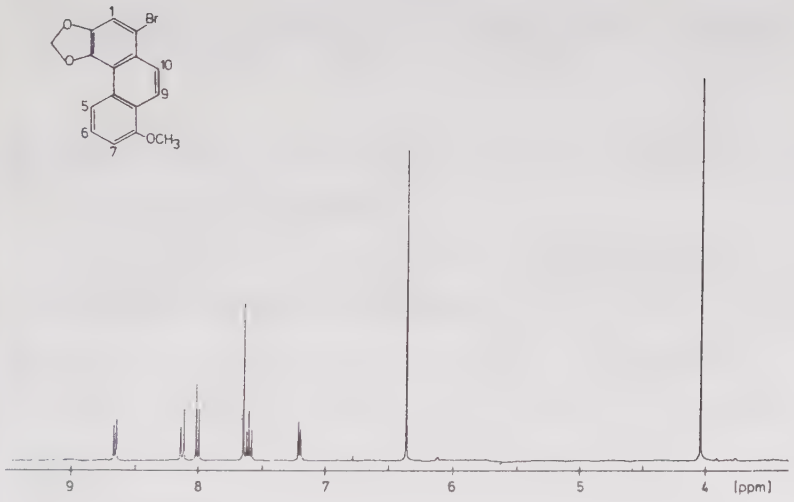



Abb. 5: $^1$H-NMR-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-phenanthren-1-bromid (67). Lösungsmittel: $CDCl_3$

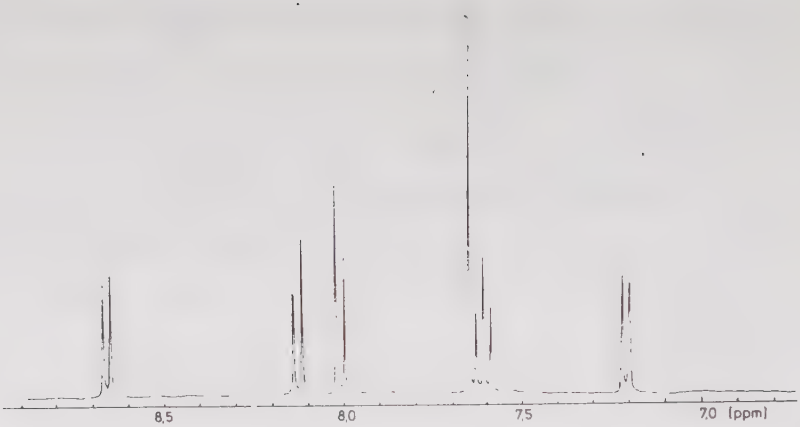



Abb. 6: Phenylbereich des $^{1}$H-NMR-Spektrums (400 MHz) von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-phenanthren-1-bromid (67). Lösungsmittel: $CDCl_3$

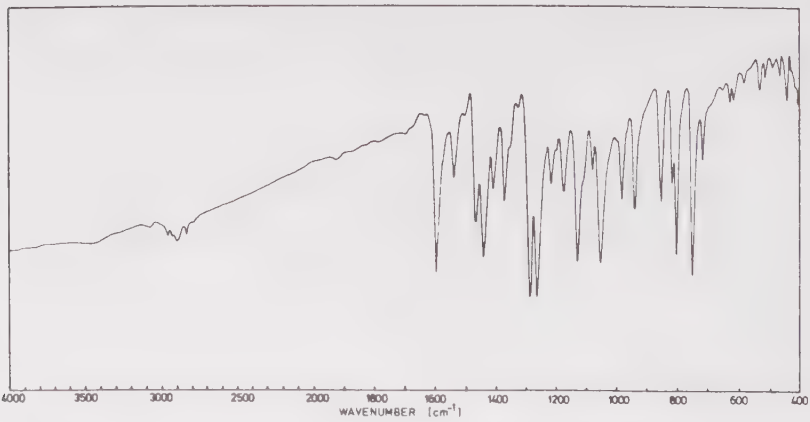



Abb. 7: IR-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-phenanthren-1-bromid (67). KBr-Preßling.

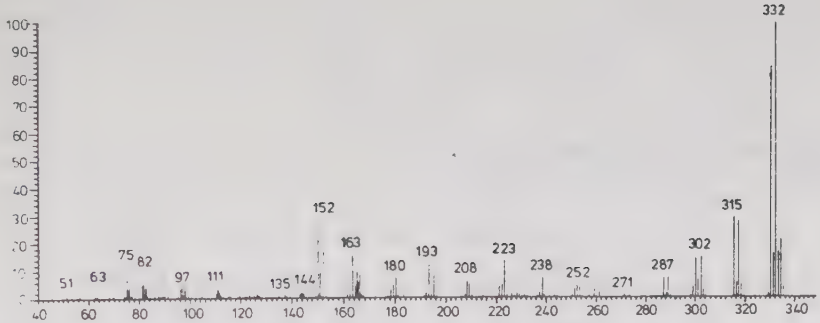



Abb. 8: MS-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-phenanthren-1-bromid (67).

## 5.6 Umwandlung von Phenanthrenbromid 67 in Phenanthrennitril 68

Eine Mischung aus vorgetrocknetem Phenanthrenbromid 67 3 g (0.01 mol), Kupfer(I)cyanid 4 - 5 g (0.04 - 0.05 mol) und Dimethylformamid (40 ml) wird für 8 - 10 h unter Rückfluß gekocht, bis kein Bromid im DC (Dichlormethan-Petrolether, 1:2) nachweisbar ist. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch zu einer Lösung von Eisen(III)chlorid (4 g), HCl (1 ml) und Wasser (10 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch für 20 min auf 70 °C gehalten. (HCN-Entwicklung). Danach wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit Chloroform (5 x 40 ml) extrahiert, der Extrakt mit Wasser (2 x 20 ml) gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 1.94 g, 70 %, Smp. 215 °C.

$C_{17}H_{11}NO_3$ (277.27)

Ber. C 73.64 H 3.99 N 5.05

Gef. C 73.38 H 3.78 N 4.81

$^1$H-NMR (in $CDCl_3$): (vgl. Abb. 9, S. 66)

δ [ppm] = 8.53 (d, 1H, $\underline{H}^7$), 8.19 (d, 1H, $\underline{H}^{10}$), 7.93 (d, 1H, $\underline{H}^9$), 7.55 (t, 1H, $\underline{H}^6$), 7.43 (s, 1H, $\underline{H}^1$), 7.04 (d, 1H, $\underline{H}^5$), 6.3 (s, 2H, $OC\underline{H}_2O$), 4.01 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$).

IR (KBr): (vgl. Abb. 10, S. 67)

ν [$cm^{-1}$] = 3070 (w, Ar-H), 2920 (vw, C-H), 2850 (vw, C-H), 2225 (m, C≡N), 1295 (ss, O-C-O), 1265 (ss, $CH_3$-O-Ar), 1050 (s, C-O).

MS (vgl. Abb. 11, S. 67)

m/e (%) = 277 ($M^+$, 100), 262 ($M^+$-$CH_3$, 35), 246 ($M^+$-$OCH_3$, 7).

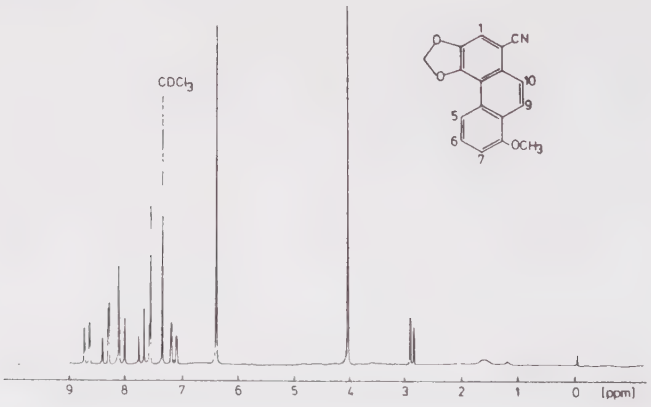



Abb. 9: $^1$H-NMR-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-phenanthren-1-nitril (68). Lösungsmittel: $CDCl_3$

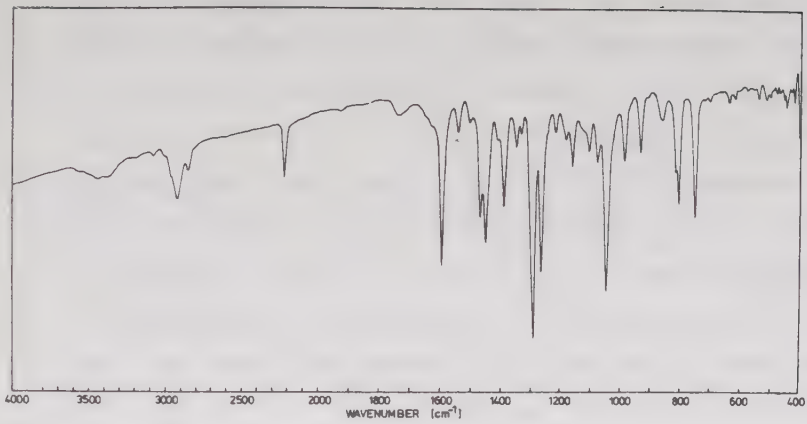



Abb. 10: IR-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-phenanthren-1-nitril (68). KBr-Preßling.

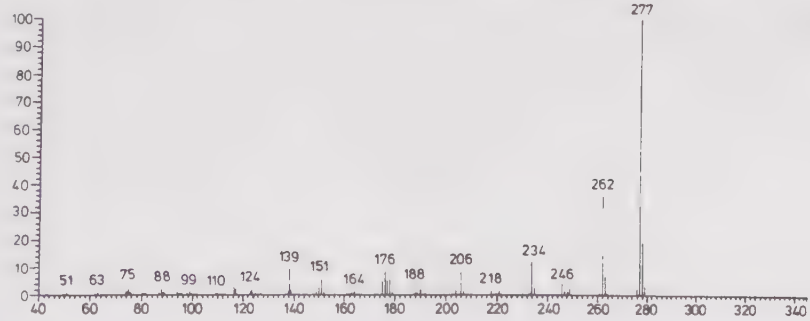



Abb. 11: MS-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-phenanthren-1-nitril (68).

5.7 Hydrolyse des Phenanthrennitrils 68 zur Phenanthrensäure 69

Phenanthrennitril 2.7 g (0.01 mol) wird in möglichst wenig Ethanol unter Erwärmen gelöst und mit Natriumhydroxidlösung (10 g in 30 ml $H_2O$) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter kräftigem Rückfluß gekocht, bis das DC (Ether) kein Nitril mehr nachweist (18 - 20 h). Das Ethanol wird unter Vakuum abgezogen und zu dem Rückstand Wasser (50 - 100 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Ether (2 x 30 ml) extrahiert und mit 6N HCl neutralisiert. Der ausfallende flockige Niederschlag bleibt meist kolloid in Lösung. Die Lösung wird kurz erwärmt und 24 h stehen gelassen.
Der koagulierte Niederschlag wird dann abgenutscht und aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute 1.48 g, 50 %, Smp. 270 °C.

$C_{17}H_{12}O_5$ (296.27)

Ber. C 68.91 H 4.08

Gef. C 68.00 H 4.05

$^1$H-NMR (in $CDCl_3$): (vgl. Abb. 12, S. 69)

δ [ppm] = 8.77 (d, 1H, $\underline{H}^7$), 8.61 (d, 1H, $\underline{H}^{10}$), 8.04 (d, 1H, $\underline{H}^9$), 7.86 (s, 1H, $\underline{H}^1$), 7.61 (t, 1H, $\underline{H}^6$), 7.2 (d, 1H, $\underline{H}^5$), 6.4 (s, 2H, $OC\underline{H}_2O$), 3.99 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$).

IR (KBr): (vgl. Abb. 13, S. 69)

ν [$cm^{-1}$] = 3400 - 2400 (m, O-H, Ar-H, C-H), 1680 (ss, C=O), 1295 (ss, O-C-O), 1265 (ss, $CH_3$-O-Ar), 1250 (s, C-O), 1050 (s, C-O).

MS: (vgl. Abb. 14, S. 70)

m/e (%) = 296 ($M^+$, 100), 281 ($M^+-CH_3$, 39), 265 ($M^+-OCH_3$, 5), 251 ($M^+$-COOH, 4).

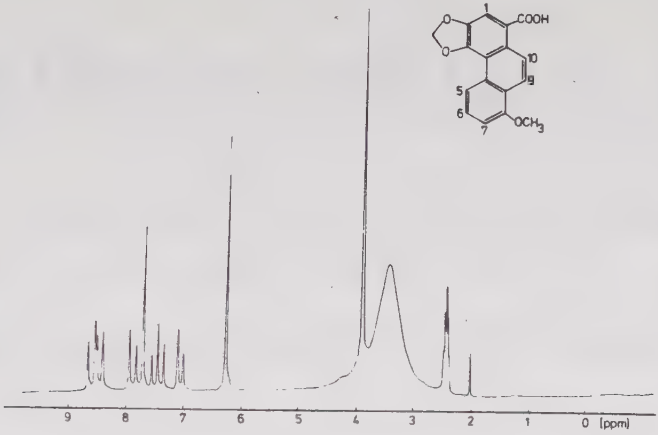



Abb. 12: $^1$H-NMR-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-phenanthren-1-carbonsäure (69). Lösungsmittel: DMSO-$d_6$.

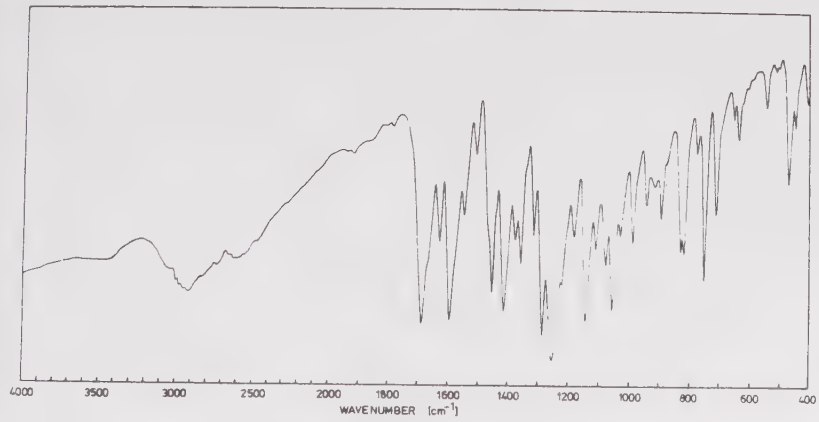



Abb. 13: IR-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-phenanthren-1-carbonsäure (69). KBr-Preßling.

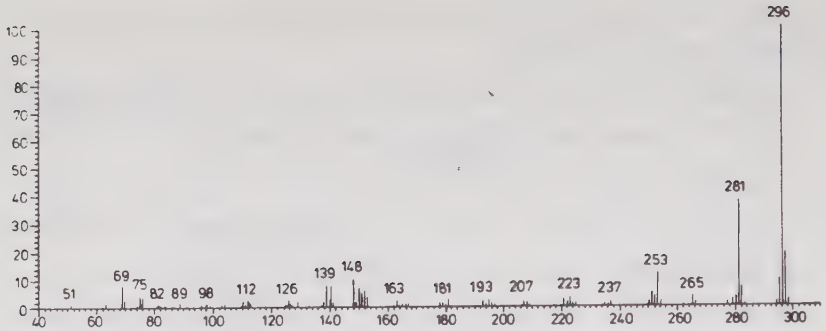



Abb. 14: MS-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-phenanthren-1-carbonsäure (69).

6. Umwandlung der Phenanthrensäure 69 in Aristolochiasäure (1)

1.5 g (0.005 mol) Säure 69 wird in (20 ml) heißem Eisessig gelöst und dann gekühlt (8 - 5 °C). Der entstandenen Suspension werden 4 - 6 ml Salpetersäure (d = 1.4) in 8 ml Eisessig zugesetzt und 2 - 3 h gerührt. Die Reaktion wird durch DC (Ether) kontrolliert. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser (4 l) eingegossen und der Niederschlag nach 24 h abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 1.19 g, 70 %, Smp. 270 - 275 °C (Zersetzung).

$C_{17}H_{11}NO_7$ (341.27)

Ber. C 59.83 H 3.24 N 4.10

Gef. C 59.67 H 3.08 N 3.97

$^1$H-NMR (in DMSO-$d_6$): (vgl. Abb. 15 und 16, S. 72)

δ [ppm] = 8.67 (d, 1H, $\underline{H}^7$), 8.59 (s, 1H, $\underline{H}^9$), 7.86 (t, 1H, $\underline{H}^6$), 7.82 (s, 1H, $\underline{H}^1$), 7.38 (d, 1H, $\underline{H}^5$), 6.5 (s, 2H, $O\underline{CH}_2O$), 4.07 (s, 3H, $O\underline{CH}_3$).

IR (KBr): (vgl. Abb. 17 und 18, S. 73)

$\nu$ [$cm^{-1}$] = 3200 - 2500 (m, O-H, Ar-H, C-H), 1680 (ss, C=O), 1525 (s, O-N-O), 1345 (s, O-N-O), 1270 (ss, $CH_3$-O-Ar), 1250 (ss, C-O), 1045 (s, C-O).

MS (vgl. Abb. 19 und 20, S. 74)

m/e (%) = 341 ($M^+$, 31), 296 ($M^+$-COOH, 20), 295 ($M^+$-$NO_2$, 100), 295 ($M^+$-$OCH_2O$, 100).

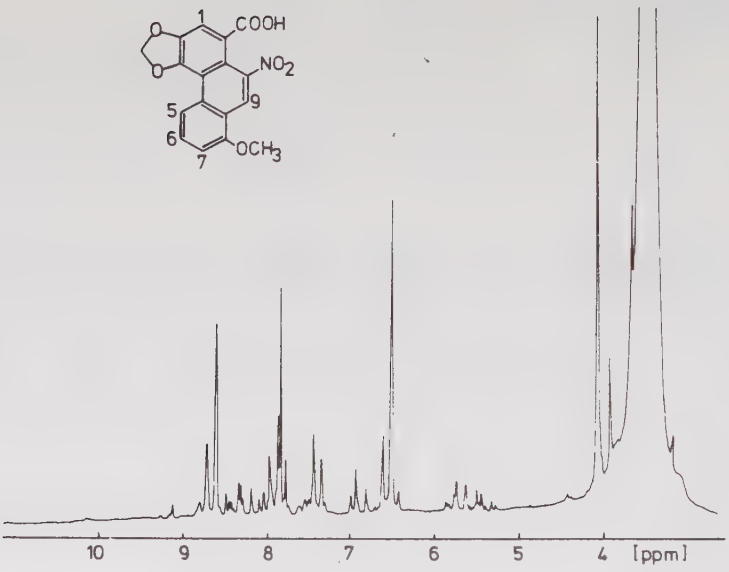



Abb. 15: $^{1}$H-NMR-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-10-nitro-phenanthren-1-carbonsäure (1). (Synthetisiert). Lösungsmittel: DMSO-$d_6$

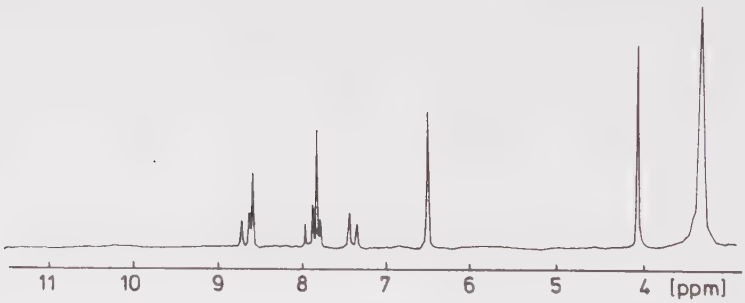



Abb. 16: $^{1}$H-NMR-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-10-nitro-phenanthren-1-carbonsäure (1). (Authentische Probe). Lösungsmittel: DMSO-$d_6$

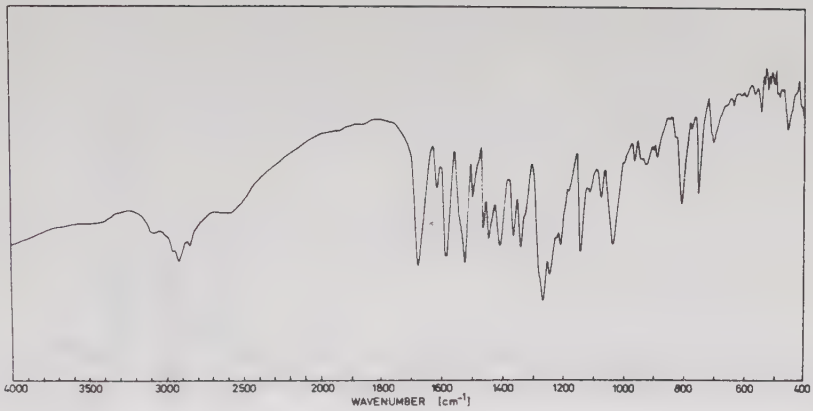



Abb. 17: IR-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure (1) (Synthetisiert). KBr-Preßling

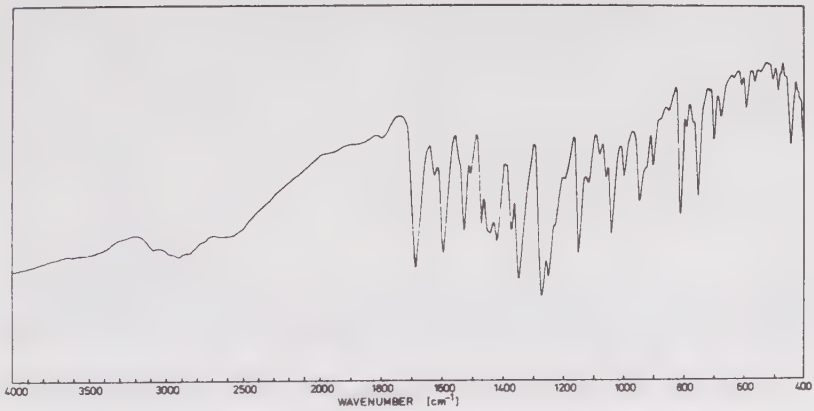



Abb. 18: IR-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure (1) (Authentische Probe) KBr-Preßling.

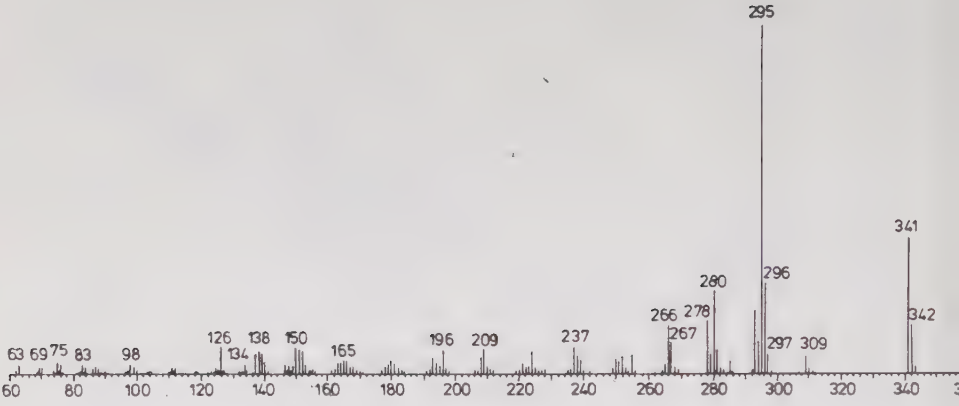



Abb. 19: MS-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure (1). (Synthetisiert)

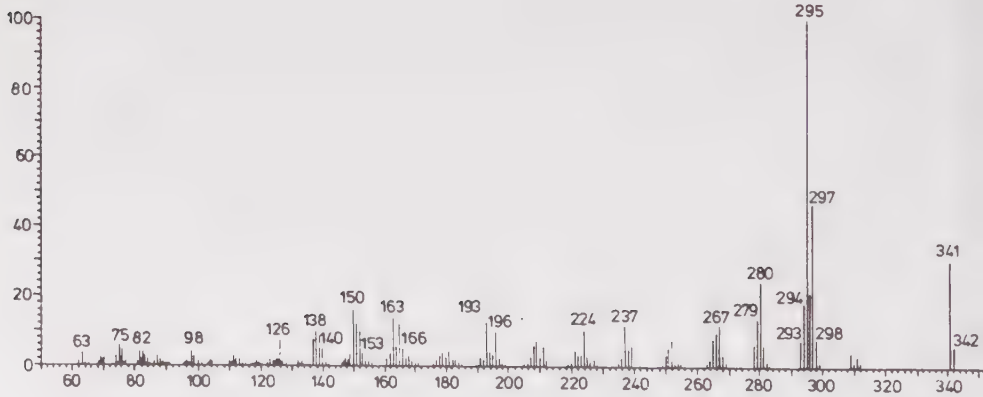



Abb. 20: MS-Spektrum von 3,4-Methylendioxy-8-methoxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure (1). (Authentische Probe).

# L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S


1) J. R. MÖSE, Arzneimittel Forsch. 16, 118 (1966).

2) J. R. MÖSE und G. LUCAS, Arzneimittel Forsch. 11, 33 (1961).

3) J. R. MÖSE, Plantamedica 11, 72 (1963).

4) J. R. MÖSE, Langenbecks Archiv und Dtsch. Zt. Chirugie 304, 657 (1963).

5) M. RÖTTER, H. DENK und G. WIEDERMANN, Wien. Klin. Wschr. 79, 35 (1967).

6) C. V. HENRIKSON, H. PIETSCHMAN, M. RÖTTER und G. WIEDERMANN, Zt. Immung. Forsch. 140, 429 (1970).

7) W. SCHUNACK, E. MUTSCHLER und H. ROCHELMEYER, Arzneimittel Forsch. 17, 1218 (1967).

8) K. NORPOTH und H. D. DEPPE, Z. Hyg. Infektionskrankh. 151, 55 (1963); C. A. 63, 17000e (1965).

9) H. MOSH, Chirugiekongress, München 1963.

10) F. JUMMEL, Therap. Gegenw. 1964, 1020.

11) D. BAETGEN, Med. Mschr. 20, 474 (1966).

12) O. REINERS, Med. Heute 14, 165 (1965).

13) S. M. KUPCHAN und R. W. DOSKTCH, J. Med. Pharm. Chem. 5, 657 (1962).

14) M. C. REBSTOCK, H. M. CROOKS, J. CONTROULIS und Q. R. BARTZ, J. Am. Chem. Soc. 71, 2458 (1949).

15) L. CARTER und W. J. McCHESNEY, Nature 164, 575 (1949).

16) H. G. BOIT, "Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960", Akademie Verlag GmbH, Berlin, 1960, S. 270.

17) M. PAILER, L. BELOHLAV und E. SIMMONITSCH, Mh. Chem. 86, 676 (1955).

18) M. PAILER, L. BELOHLAV und E. SIMMONITSCH, Mh. Chem. 87, 249 (1956).

19) M. PAILER und A. SCHLEPPNIK, Mh. Chem. 88, 307 (1957).

20) M. PAILER und A. SCHLEPPNIK, Mh. Chem. 89, 175 (1957).

21) M. PAILER, P. BERGTHALLER und G. SCHADEN, Mh. Chem. 96, 863 (1965).

22) M. PAILER, H. BERNER und S. MAKLEIT, Mh. Chem. 98, 1603 (1967).

23) M. PAILER und P. BERGTHALLER, Mh. Chem. 98, 579 (1967).

24) M. PAILER, E. GÖSSINGER, P. BERGTHALLER, E. RUVEDA, S. M. ALBONICO, H. A. PRISTAP und V. DEUTLOFER, Mh. Chem. 99, 2349 (1968).

25) M. PAILER, W. STREICHER, G. WIEDERMANN und R. M. RÖTTER, Mh. Chem. 103, 659 (1972).

26) M. PAILER und P. BERGTHALLER, Mh. Chem. 97, 484 (1966).

27) S. M. KUPCHAN und H. C. WORMSER, J. Org. Chem. 30, 3792 (1965).

28) ZENYAKU KOFYO. K. K., THOBINGA, SEISHO-TOKIO, Dtsch. Offenlegungsschrift, 27 35 432 (9-2-1978).

29) S. M. KUPCHAN und H. C. WORMSER, Tetr. Letters, 6, 1965, 359.

30) N. KORNBLUM, Org. React. XII, 101.

31) F. E. KING und R. J. S. BEER, J. Chem. Soc. 1945, 791.

32) S. H. OAKESKOTT und S. G. P. PLANT, J. Chem. Soc. 1927, 484.

33) A. RIECHE, H. GROSS und E. HÖFT, Chem. Ber. 93, 88 (1960).

34) H. GROSS, A. RIECHE und G. MATHEY, Chem. Ber. 96, 308 (1963).

35) S. M. KUPCHAN und J. J. MERIANOS, unveröffentl. Ergebnisse.

36) F. MAYER, Ber. 45, 1105 (1912).

37) W. BLECKMANN, Dissertation Univ. Tübingen 1983.

38) W. E. BARTHEL und B. H. ALEXANDER, J. Org. Chem. 23, 1012 (1958).

39) H. J. BESTMANN, R. HÄRTL und H. HÄBERLEIN, Liebigs Ann. Chem. 718, 33 (1968).

40) K. UTIMOTO, M. TAMURA und K. SISIDO, Tetrahedron 29, 1169 (1973).

41) PSCHORR, Ber. Dtsch. Chem. Ger. 29, 496 (1896).

42) J. I. G. CADOGAN, R. G. M. LANDELLS und T. J. SHARP, Chem. Comm. 851, (1976).

43) J. I. G. CADOGAN, Chem. Soc. Special publications, 24, 71 (1970).

44) R. M. ELOFSON und F. F. GADALLAH, J. Org. Chem. 36, 1769 (1971).

45) K. KOCHI, J. Am. Chem. Soc. 77, 3208 (1955).

46) R. M. ELOFSON und F. F. GADALLAH, J. Org. Chem. 34, 3335 (1969).

47) J. I. G. CADOGAN, Account Chem. Rev. 4, 186 (1971).

48) E. M. KOSOWER, ibid. p. 193.

49) E. M. ELOFSON, F. F. GADALLAH und K. F. SCHULZ, J. Org. Chem. 36, 1526 (1971).

50) N. A. PORTER, G. R. DUBAY und T. G. GREEN, J. Am. Chem. Soc. 100, 920 (1978).

51) M. SAINSBURY, Tetrahedron 36, 3327 (1980).

52) A. RONLAN, O. H. HAMMERICH und V. D. PARKER, J. Am. Chem. Soc. 95, 7132 (1973).

53) K. BECHGAARD, O. HAMMERICH, N. S. MOE, A. RONLAN, U. SVANHOLM und V. D. PARKER, Tetrahedron Lett. 2271 (1972).

54) G. G. ARZOUMANIDIS und F. C. RAUCH, Chem. tech. 700 (1973).

55) J. M. BOBBIT, H. YAGI, S. SHIBUYA und J. J. STOCK, J. Org. Chem. 36, 3006 (1971).

56) S. M. KUPCHAN und A. J. LIEPA, J. Am. Chem. Soc. 95, 4062 (1973).

57) A. J. LIEPA und R. E. SUMMONS, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 826 (1977).

58) A. S. KENDE und L. S. LIEBESKIND, J. Am. Chem. Soc. 98, 267 (1967).

59) S. M. KUPCHAN, O. P. DHINGRA, C. K. KIM und V. KAMESWARAN, J. Org. Chem. 43, 2521 (1978).

60) M. A. SCHWARTZ und R. A. HOLTON, J. Am. Chem. Soc. 92, 1090 (1970).

61) E. McDONALD und R. D. WYLE, J. Chem. Soc. Perkin. I, 1104 (1980).

62) L. L. MILLER, F. R. STERMITZ und J. R. FALCK, J. Am. Chem. Soc. 95, 2651.

63) S. M. KUPCHAN, A. J. LIEPA, V. KAMESWARAN und R. F. BRYAN, J. Am. Chem. Soc. 95, 6861 (1973).

64) J. P. MARINO und A. SCHWARTZ, Tetrahedron Lett. 3253 (1979).

65) A. J. FLOYD, S. F. DYKE und S. E. WARD, Chemical Rev. 76, 509 (1976).

66) O. PARKER und P. E. SPOERRI, Nature 166, 603 (1950).

67) W. WOLF und N. KHARASCH, J. Org. Chem. 26, 283 (1963).

68) W. WOLF und N. KHARASCH, J. Org. Chem. 30, 2493 (1965).

69) R. K. SHARMA und N. KHARASCH, Angew. Chem. 80, 69 (1968).

70) I. P. GRAGEROR und M. Ya. TURKIN, Z. Obsc. Chem. 33, 1843 (1963).

71) J. M. BLIAR und D. BRYCESMITH, J. Chem. Soc. (London) 1960, 1788.

72) D. H. HEY, D. A. SHINGLETON und D. G. WILLIAMS, J. Chem. Soc. (London) 1963, 1958.

73) N. KHARASCH und L. GÖTBLICH, unveröffentl. Ergebnisse.

74) Von HORST STEGMEYER, Zeitschrift für Naturforschung 17, 153 (1962).

75) V. BLACKBURN und C. J. TIMMONS, Quart. Revs. 23, 482 (1967).

76) W. M. MOORE, D. D. MORGAN und F. R. STERMITZ, J. Am. Chem. Soc. 85, 829 (1963).

77) G. S. HMMOND, I. SALTIEL, A. A. LAMOLA, N. J. TURRO und C. DALTON, J. Am. Chem. Soc. 86, 3197 (1964).

78) J. BENDIG, M. BEYERMANN und D. KREYSIG, Tetrahedron Lett. 3659 (1977).

79) R. G. F. GILES und M. V. SARGENT, J. Chem. Soc. Perkins 1, 2447 (1974).

80) C. S. WOOD und F. B. MALLORY, J. Org. Chem. 29, 3373 (1964).

81) M. B. RUBIN und S. WELNER, J. Org. Chem. 45, 1847 (1980).

82) H. JUNGMANN, H. GÜSTEN und D. S. FROHLINDE, Chem. Ber. 101, 2690 (1968).

83) H. H. PERKAMPUS und G. KASSEBEER, Liebigs Ann. Chem. 696, 1 (1966).

84) P. L. KUMLER und R. A. DYBAS, J. Org. Chem. 35, 125 (1970).

85) P. L. KUMLER und R. A. DYBAS, J. Org. Chem. 35, 3825 (1970).

86) A. FOZARD und C. K. BRADSHER, J. Org. Chem. 31, 2436 (1966).

87) T. ONKA, Y. KANDA und M. NATSUME, Tetrahedron Lett. 13, 1179 (1974).

88) M. S. NEWMANN und H. M. CHUNG, J. Org. Chem. 39, 1036 (1974).

89) C. E. LOADER und C. J. TIMMONS, J. Chem. Soc. 1078 (1966).

90) M. MELVIC, Y. BEN DAVID und E. GHERA, Tetrahedron Lett. 50, 5091 (1981).

91) Y. ITTAH und D. M. JERINA, J. Flourine Chem. 16, 137 (1980).

92) E. R. LARSON und R. A. RAPHAEL, Tetrahedron Lett. 52, 5041 (1979).

93) P. H. GORE und F. S. KAMONAH, Synth. Communications, 9, 377 (1979).

94) D. J. COLLINS und J. J. HOBBS, Chemistry and Industry 1965, 1725.

95) R. E. DOOLITTLE und C. K. BRADSHER, Chemistry and Industry 1965, 1631.

96) M. P. CAVA, M. J. MITCHELL, S. C. HAVLICEK, A. LINDERT und R. J. SPANGLER, J. Org. Chem. 35, 175 (1970).

97) L. FRIEDMANN und H. SHECHTER, J. Org. Chem. 26, 2522 (1961).

98) M. P. CAVA, R. L. LITLE und D. R. NAPIER, J. Am. Chem. Soc. 80, 2257 (1958).

99) C. M. ATKINSON und C. J. SHARPE, J. Chem. Soc. 2858 (1959).

100) S. CACCHI, D. MISTI und F. LaTORRE, Synthesis 243 (1980).

101) J. H. HALL und M. GISLER, J. Org. Chem. 41, 3769 (1976).

102) P. GORECKI und H. OTTA, Mh. Chem. 106, 1185 (1975).

ibid. 112, 1077 (1981).

Meine akademische Ausbildung verdanke ich:

S. N. Aiyer, P. N. Pande, S. Kelker, M. Hanack, E. Lindner,

H. Oberhammer, G. Häfelinger.

# LEBENSLAUF

Molly Varughese, geb. Oommen
geboren am 9. März 1947 in Edathua/Indien als Tochter des Ingenieurs K. Varughese Oommen und seiner Ehefrau Mary Oommen, geb. Mathew, Hausfrau. Verheiratet seit 8. Mai 1969 mit K. Abraham Varughese, Diplomchemiker. Geburt unserer Tochter Elizabeth Varughese am 10. Mai 1971 und Geburt unseres Sohnes Abraham Varughese am 29. August 1973.

| | |
|---|---|
| 1951 - 1956 | Lower Primary School in Edathua |
| 1956 - 1959 | Upper Primary School in Anaprampal |
| 1959 - 1962 | M. T. S. Girls High School in Anaprampal<br>Secondary School Leaving Certificate vom März 1962 |
| 1962 - 1963 | Pre-University Course am H. S. S. Bhilai |
| 1963 - 1966 | Bachelor of Science Degree Course am Govt. Arts and Science College, Durg, Ravishankar University Raipur,<br>B. Sc. Degree vom März 1966 |
| 1966 - 1968 | Master of Science Degree Course am Govt. Arts and Science College, Durg, Ravishankar University Raipur,<br>M. Sc. Degree vom März 1968 |
| 1968 - 1969 | Jr. Lecturer in Chemie am Marthoma College in Thiruvella, Kerala University |
| 1969 - 1974 | Hausfrau |
| 1974 - 1978 | Jr. Exicutive am Kerala Ceramics Kundara, Kerala |
| 1978 - 1979 | Deutsch-Sprachkurs am Studienkolleg in Bochum |
| April 1980 - Dez. 1982 | Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Hanack am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen |

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353